16

Zur Histogenese

des

Cylinderepithelcarcinoms.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi

der

Medicinischen Fakultät der Universität zu Erlangen

vorgelegt

von

Dr. Gustav Hauser,

I. Assistenten am patholog. anatomischen Institut Erlangen.

Erlangen 1883.

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Zur Histogenese

des

Cylinderepithelcarcinoms.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi

der

Medicinischen Fakultät der Universität zu Erlangen

vorgelegt

von

Dr. Gustav Hauser,

I. Assistenten am patholog. anatomischen Institut Erlangen.

Erlangen 1883.

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Literatur und Einleitung.

Bis zum Anfange dieses Jahrhunderts war die krebsige Erkrankung, das καρκίνωμα der Alten, lediglich ein klinischer Begriff geblieben; man verstand darunter ein äusseres Leiden, welches in der Regel mit einer Verhärtung der Gewebsteile des betreffenden Ortes beginne (Scirrhus) und unter Bildung einer Geschwulst (Cancer occultus) schliesslich zum offenen Krebsgeschwür (Cancer apertus) sich entwickle [1]).

Insbesondere galt dieser Entwicklungsmodus für diejenige Form des Carcinoma mammae, welche wir heutzutage schlechthin als Scirrhus mammae bezeichnen, und welcher vielleicht das Wort καρκίνωμα seine Entstehung zu verdanken hat, indem die Geschwulst mit den umliegenden erweiterten Venen nicht selten wohl mit einem Krebse mit ausgestreckten Beinen sich vergleichen lässt [2]).

Man erkannte übrigens bald, dass das erste Stadium dieses allgemeinen Entwicklungsganges, der Scirrhus, ausfallen und die Krebsentwicklung unmittelbar mit der Bildung eines Geschwulstknotens beginnen könne.

So berichtet van Swieten [3]) etwa in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, dass nicht selten in gewöhnlichen Rhagaden der Lippen sich krebsige Tumoren entwickeln.

Da zu dieser Zeit nur in den seltensten Fällen Sectionen vorgenommen wurden, so war es selbstverständlich, dass man von den

---

1) Celsus, Lib. V. Cap. XXVI. §. 31.
Richter, Wundarzneikunst I. p. 260. 1799.

2) Galenus. De art. curat. ad Glaucon. lib. II. cap. X.
„In mamillis saepe vidimus tumorem forma ac figura cancro animali exquisite consimilem. Nam quemadmodum in isto pedes ex utraque parte sunt corporis, ita in hoc morbo venae distenduntur, ac figuram omnino similem concro repraesentant. (vid. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. pag. 9. 1863)

3) Van Swieten, Commentaria in omnes Aphorismos, II. §. 496. p. 252. 1761.

schwersten Folgen der krebsigen Erkrankung, der Metastasenbildung in inneren Organen, keine Ahnung hatte. Man hielt das Carcinom lediglich für ein locales Uebel, dessen bösartiger Character nur durch die hartnäckige Recidivfähigkeit und durch Infection des Blutes durch die Krebsjauche bedingt wäre; die erste Entstehung des localen Leidens dachte man sich aber von inneren Ursachen unbekannter Art abhängig.

Erst am Anfange dieses Jahrhunderts wurde von Bichat[1]), wie für die Geschwülste überhaupt, so auch für die krebsigen Neubildungen der erste Anstoss gegeben, dieselben auf ihre anatomischen Eigenschaften hin zu untersuchen; er wies nach, dass alle Gewächse in dem Zellgewebe (tissu cellulaire) entstehen, und unterschied an ihnen Stroma, welches er als eine Entartung des Zellgewebes betrachtete, und eine Einlagerung, welche das Product des erkrankten Gewebes sein sollte.

Gleichwohl wurden aber damals die bösartigen Geschwülste, im Gegensatze zu den gutartigen, als völlig eigenartige Gebilde aufgefasst, deren einzelne Gewebsbestandteile mit denen des normalen Organismus eben weiter nichts gemein hätten, als dass sie eben aus denselben sich entwickelten.

Insbesondere waren es die Schüler Bichat's, Laennec[2]), Cruveilhier[3]) und Lobstein[4]), welche diese Lehre von der Homologie und Heterologie der Gewächse weiter ausbildeten. Nach Laennec gehörten der Tuberkel, das Encephaloid, das Melanom und der Scirrhus, worunter man von nun an nicht mehr ein Vorstadium des Krebses, sondern eine bestimmte Krebsform verstand, zu den heterologen Geschwülsten, indem diese Geschwulstformen in ihrer Structur und Zusammensetzung im Vergleich mit den normalen Geweben des menschlichen Körpers, etwas Abweichendes, Fremdartiges besässen.

Die Entstehungsursache der Geschwülste suchte Lobstein in einer krankhaften Veränderung der Lymphe; er unterschied daher eine euplastische Lymphe, aus welcher sich normales, homologes Gewebe entwickeln sollte, und kakoplastische Lymphe, welche das Bildungsmaterial für die heterologen Gewächse abgäbe, womit zugleich der Begriff des Bösartigen zusammenfiel.

---

1) Bichat, Anatomie générale. Paris 1801. Tom. I. p. 100 ff.
2) Laennec. Encéphhloide. Dict. d. scienc. méd. 1812.
3) Cruveilhier, Anat. path. du corps humain. 1829—1842.
4) Lobstein. Traité d'anat. path. I. 1829.

Johannes Müller — Virchow.

Die für die Entwicklung der gesammten Naturwissenschaften so wichtigen Entdeckungen von Schleiden und Schwann über die Entwicklung der Zelle und das normale Wachstum der Gewebe konnten nicht verfehlen, auch auf die Lehre von den Geschwülsten eine reformatorische Rückwirkung auszuüben.

Zuerst war es Joh. Müller[1]), welcher auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultate kam, dass die krankhaften Geschwülste in ihren elementaren Bestandteilen sich in Nichts von denen des normalen Gewebes unterscheiden; er leugnete daher auch die Heterologie des Krebses und hob als characteristisch für denselben nur seine ausserordentliche Recidivfähigkeit und seine zerstörenden Eigenschaften hervor.

Obwohl aber Joh. Müller ausdrücklich sagte: „Das Carcinom ist kein heterologes Gewebe und die feinsten Teile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebsteilen gutartiger Geschwülste und der primitiven Gewebe des Embryo,“ so bildete sich dennoch, entsprechend dem Bedürfniss, ein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen Carcinom und anderen Gewebsformen zu erlangen, die irrige Ansicht heraus, dass man in den Krebsgeschwülsten ganz specifische Gebilde, die sogenannten geschwänzten Zellen, als characteristisch für diese Geschwulstform auffinden müsse.

Diese falsche Anschauung hatte in kurzer Zeit nicht allein unter den Aerzten, sondern auch bei erfahrenen und hervorragenden Männern der Wissenschaft so feste Wurzel geschlagen, dass häufig die Diagnose Carcinom nur deshalb ausgeschlossen wurde, weil jene specifischen Krebszellen nicht aufzufinden waren, wenn auch sonst der klinische Verlauf und alle übrigen Eigenschaften der Geschwulst durchaus dieselbe erheischten.

Eine besondere Ausbildung empfieng diese Lehre von den specifischen Krebszellen durch Lebert[2]), welcher jedoch nicht jene geschwänzten Zellen, sondern gewisse Grössenverhältnisse und gewisse Eigenschaften der Zellenkerne als characteristisch hinstellte. Er gieng darin so weit, dass er die Lippenkrebse, bei welchen er jene von ihm beschriebenen Gebilde vermisste, von den eigentlichen Krebsen trennte und sie mit dem besonderen Namen Cancroid bezeichnete.

Schon aus dieser Zeit liegen Untersuchungen vor, welche auf eine Entstehung des Carcinoms aus den präexistirenden Epithelien

---

1) Joh. Müller. Ueber d. feineren Bau u. d. Formen d. krankh. Geschwülste. Müllers Archiv 1836.

2) Lebert, Physiol. path. Paris 1845. Tom. II. p. 255.

hinwiesen, wie diess z. B. in Arbeiten von Ecker[1]), Mayor fils[2]), v. Baerensprung[3]), Bennet[4]), Frerichs[5]) und anderen[6]) zu ersehen ist.

Allein die humoral-pathologischen Ideen waren damals in der Medicin noch zu fest begründet, als dass solche, immerhin mehr vereinzelte Beobachtungen eine völlige Umgestaltung der Geschwulstlehre und damit auch der Lehre von der Entstehung des Carcinom's hätten anbahnen können. Man betrachtete vielmehr das Carcinom als den localen Ausdruck einer tieferen, allgemeinen Erkrankung der Gewebssäfte. J. Simon[7]) gieng selbst so weit, dass er geradezu die Operation eines Krebses für einen Fehler erklärte, indem eben durch das Krebsgeschwür jene im Säftestrom befindliche schädliche Materie eine wirksame Ableitung nach aussen fände. Als Beweis für eine derartige Anschauung wurde die Entstehung secundärer Krebsknoten in entfernteren Organen angeführt. Man glaubte, dass sich das Carcinom aus einem specifischen Exsudat, einem Cytoblastem, entwickle, durch dessen Differenzirung einerseits das alveoläre Gerüste anderseits die specifischen Krebszellen entstünden[8]).

Auch die Untersuchungen Hannover's[9]), welcher eine Wucherung der Zellen des Rete Malpighii constatirte und darauf hin den Begriff des Epitheliom's aufstellte, sowie die von Remak[10]) vermochten nicht die einmal herrschenden Anschauungen durchgreifend zu ändern.

Remak sagt: „Es kann kaum noch bestritten werden, dass die pathologischen Gewebsformen nur Varianten der normalen embryonischen Entwicklungstypen bilden, und es ist nicht wahrscheinlich, dass sie das Vorrecht der extracellulären Entstehung von Zellen besitzen sollten. Die sogenannte Organisation der plastischen Exsudate und die früheste Bildungsgeschichte der krankhaften Geschwülste bedürfen in dieser Hinsicht einer Prüfung. Gestützt auf die Bestätigung,

---

1) Ecker, Archiv f. phys. Heilkunde 1844. p. 380

2) Bullet. de la Société anat. 1844. p. 218—224.

3) v. Baerensprung, Beiträge zur Anat. u. Patholog. d. Haut 1848. p. 19.

4) Bennet, On cancerous and cancroid growhts. Edinb. 1849. p. 176.

5) Frerichs, Ueber die destruirenden Epithelialgeschw. Jen. Ann. 1849.

6) Weitere Angaben s. Thiersch, Der Epithelialkrebs, insb. d. Haut. 1865.

7) General patholog. Lond. 1850. p. 152.

8) Rokitansky, Handbuch d. allg. patholog. Anatomie 1846.

9) Hannover, Das Epitheliom 1852.

10) Remak. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der krebshaften Geschwülste. Deutsche Klinik 1854. p. 180.

welche meine vieljährigen Zweifel erfahren, wage ich die Vermutung auszusprechen, dass die pathologischen Gewebe ebensowenig wie die normalen in einem extracellulären Cytoblastem sich bilden, sondern Abkömmlinge der Erzeugnisse normaler Gewebe des Organismus sind."

Speciell in Bezug auf die Entwicklung der Carcinome hält Remak durchaus daran fest, dass eine Neubildung epithelialer Zellen lediglich von präexistirenden Epithelien ausgehen könne; in solchen Fällen aber, wo man den Zusammenhang der neugebildeten Zellen mit den präexistirenden Zellen des Muttergewebes nicht nachweisen könne, müsse man einen bis dahin latent gebliebenen embryonalen Keim annehmen, welcher nun erst zur Wucherung gelangte.

Leider konnte diese, auf klare naturwissenschaftliche Beobachtung begründete und mit unseren jetzigen Ansichten völlig übereinstimmende Anschauung, wie schon erwähnt, sich keine allgemeine Geltung verschaffen.

Denn in diese Zeit herein fielen die wichtigen Entdeckungen Virchows über die Zellenneubildung und die Bedeutung des Bindegewebes im menschlichen Organismus. Eine Reihe von rasch auf einander folgenden Untersuchungen [1]) hatten Virchow zu dem Resultate geführt, dass auch bei pathologischen Vorgängen die Neubildung von Zellen nur von Zelle zu Zelle erfolge, und dass diese Neubildung insbesondere von den Zellen der Bindesubstanz, den Bindegewebskörperchen, ausgehe.

Virchow wurde durch diese neue Lehre, welche er zusammenhängend in seinem Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie [2]) entwickelte, zum Reformator der gesammten pathologischen Anatomie, indem damit den humoral-pathologischen Anschauungen, welche damals noch fast die ganze Medicin beherrschten, für immer der Boden entzogen und für klare, vorurteilsfreie Forschung ein unabsehbares Feld lohnender Arbeit geschaffen wurde.

Nachdem Virchow einmal zu der Ueberzeugung gelangt war, dass die Bindesubstanz gewissermassen als der Keimstock für alle pathologischen Neubildungen aufzufassen sei, war es nur eine notwendige Consequenz, dass er diese Theorie auch auf die Entwicklung der Geschwülste in umfassender Weise ausdehnte.

---

1) Ueber Identität von Knochen, Knorpel und Bindegewebskörperchen. Würzb. Verhandl. 1851.

Ueber d. tuberculösen u. typhoes. Neubild. Würzb. Verh. 1852.

Ueber d. Entstehung d. Eiters. Virchow's Arch. IV. p. 312. 1852.

Ueber ein zusammenges. gallertartiges Cystoid u. s. w. ibid. V. 1853.

Ueber Perlgeschwülste ibid. VIII. 1855.

Ueber Cancroide. Gazette hebd. 1855.

2) Virchow, Handbuch d. spec. Pathol. u. Therapie I. 1854. §. 49—57.

In seinem Werke „Die krankhaften Geschwülste“ sagt er[1]: „. . . . So müssen wir den Gedanken vollständig aufgeben, dass eine Geschwulst als unabhängiges Ding im Körper entstehen könne. Sie ist ein Teil des Körpers; sie hängt nicht bloss mit ihm zusammen, sondern sie geht auch aus ihm hervor und ist seinen Gesetzen unterworfen. Die Gesetze des Körpers beherrschen auch die Geschwulst. Daher ist diese kein Naturobject, was man neben den Körperbestandteilen betrachten kann, sondern man hat sie innerhalb der einmal gegebenen Grenzen des Körpers aufzufassen.“

Damit wurde die Theorie von der Homologie und Heterologie der Gewächse völlig unhaltbar und selbstverständlich konnte nunmehr auch das Carcinom nicht mehr als eine heterologe Geschwulst in früherem Sinne aufgefasst werden und die Idee, bei dieser Geschwulstform das Vorkommen specifischer Elemente, wie der geschwänzten Zellen u. s. w., als characteristisch und für die Diagnose massgebend zu betrachten, wurde allgemein verworfen.

Freilich blieb der Krebs nach wie vor eine heterologe Geschwulst; allein heterolog hatte nun eine ganz andere Bedeutung gewonnen: man verstand darunter nicht mehr etwas für den ganzen Organismus Fremdartiges, das, ohne ein Analogon in demselben zu besitzen, für sich allein bestünde, sondern man wollte damit nur bedeuten, dass ein an und für sich ganz typisches Gewebe sich an einer Stelle des Körpers entwickelte, wo normaler Weise die Entwicklung dieser Gewebsform nicht zu Stande kommt. Heterologie und Heterotopie standen also zu einander in innigster Beziehung.

Das Carcinom war daher nur insofern als eine heterologe Geschwulstform aufzufassen, als sich bei demselben mitten im Bindegewebe oder im Knochen u. s. w. Heerde von Epithelzellen entwickeln, welche aber an sich durch nichts von den normalen Epithelien verschieden sind. Heterolog war also nur die Art und der Ort der Entstehung, das fertige Carcinom war aber an sich eine homologe Geschwulst.

Wäre Virchow bei seiner Theorie den Ideen Remaks gefolgt, so wäre die Heterologie des Carcinoms überhaupt weggefallen und nur die Heterotopie der Metastasen geblieben; allein Virchow glaubte, dass den Bindegewebskörpchen die Fähigkeit zukomme, alle möglichen Gewebsformen zu erzeugen und so leitete er auch die Epithelzellen der Krebsknoten von einer Wucherung und Umwandlung dieser Elemente ab.

Virchow brachte die Geschwulstbildung in innige Beziehung zu den entzündlichen Vorgängen[2]; er unterschied ein sogenanntes

1) Virchow. Die krankhaften Geschwülste. I. p. 28. 1863.
2) l. c. p. 88 ff.

Indifferenzstadium oder Granulationszustand, in welchem sich, wie bei einem gewöhnlichen Entzündungsheerd nur kleine runde Zellen, die sogenannten Bildungszellen, vorfänden; diese besässen normaler Weise die Eigenschaft sich in die für die betreffende Stelle homologe Gewebsform umzuwandeln, allein bei der Einwirkung irgend welcher specifischer Reize unbekannter Art könnten sie ebensogut die Bildung von Knorpelzellen, Muskelfasern oder Epithelzellen eingehen.

So sollte auch die primäre Krebsgeschwulst in Folge eines besonderen localen Reizes sich direct aus den Bindegewebskörpchen entwickeln; das weitere Wachstum der Geschwulst erklärte aber Virchow dadurch, dass die Zellen des primären Heerdes, so lange sie nicht einer regressiven Metamorphose anheimfielen, stets die Fähigkeit besässen, ein inficirendes Agens zu erzeugen, welches überall da, wohin es im Körper verschleppt werde, die Bildung neuer, völlig analoger Geschwulstknoten veranlasse. Virchow sagt [1]): „In allen drei Fällen (Wachstum der primären Geschwulst, Infiltration der Lymphdrüsen, Metastasenbildung in entfernteren Organen) haben wir eine Ansteckung, eine Art von Contagion, wo eine Art von Ansteckungsstoff, eine infectiöse Substanz, ein „Miasma“ von dem Orte der ersten Bildung aus sich verbreitet, teils auf dem Wege der directen Imbibition, der einfachen Endosmose in die Nachbarschaft, teils auf dem Wege der Lymphströmung zu den nächsten Lymphdrüsen, teils auf dem Wege der Blutcirculation durch die Venen.“

Freilich konnte Virchow die Tatsache nicht entgehen, dass Geschwülste, insbesondere Krebse, in die Venen durchbrechen, dass dann Krebszellen vom Blutstrome mit fortgerissen und in entferntere Organe verschleppt dort krebsige Thromben und Bildung neuer Krebsgeschwülste veranlassen. Allein er betrachtet hier die zelligen Elemente lediglich als die Träger des specifischen Krebsvirus [2]): „Da die zelligen Elemente innerhalb der Geschwülste selbst als diejenigen betrachtet werden müssen, welche die schädlichen Säfte produciren, so werden sie freilich auch Träger sein können, welche diese Säfte fortführen an entferntere Punkte. Das kann man durch Beobachtung sicher feststellen, dass nicht etwa ein solches ausgestreutes Zellen-Seminium aus sich selbst die neuen Geschwülste hervorbringt, dass nicht etwa die neuen Knoten aus den versetzten Zellen selbst hervorwachsen, sondern dass an Ort und Stelle wieder die vorhandenen Gewebe erkranken und aus ihnen selbst durch örtliche Wucherung die sogenannten Metastasen, die Tochterknoten erzeugt werden. Es handelt sich also immer um eine Infection, die von dem abgelösten

---

1) Die Krankh. Geschw. p. 52.

2) l. c. p. 55.

Teil auf das Localgewebe ausgeübt wird, und selbst die Dissemination durch Geschwulstelemente führt uns auf die Notwendigkeit, diese Elemente nur als Träger und Erzeuger eines Ansteckungsstoffes zu betrachten, der seinerseits nicht an die Elemente gebunden ist.“

Virchow — Thiersch.

Die neue Lehre Virchows gewann in kurzer Zeit mehr und mehr Boden und verschaffte sich zahlreiche Anhänger unter den namhaftesten Autoritäten.

Obwohl Förster nicht selten die Beobachtung gemacht hatte, dass bei Hautkrebsen die Epithelwucherung von den Drüsen der Haut ausgegangen war und er selbst früher einen solchen Fall beschrieben hatte [1]), so vertrat er nun dennoch auf's Eifrigste die Virchow'sche Theorie.

Er gab zwar auch jetzt noch zu, dass man bei Hautcarcinomen beobachten könne, wie in der Umgebung die Talg- und Schweissdrüdrüsen Sprossen treiben und das Rete Malpighii Zapfen in die Tiefe schicke; allein entweder handle es sich in solchen Fällen gar nicht um eigentlichen Krebs, oder man habe es mit einer Begleiterscheinung zu tun, denn der wahre Krebs characterisire sich eben dadurch, dass sich seine Zellen direct aus dem Bindegewebe entwickeln.

Förster beschrieb das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Darms im Sinne der Virchow'schen Theorie [2]). Man kann sich in dieser Arbeit nur darüber wundern, wie Förster bei der makroskopischen Beschreibung aller seiner Fälle die krebsige Entartung von der Schleimhaut ausgehen lässt und offenbar auch die adenomatöse Entartung der Schleimhautdrüsen vor Augen hatte, schliesslich aber auf Grund einer höchst unklaren Beobachtung zu dem Resultate kommt, dass sich auch der Cylinderepithelkrebs aus den Bindegewebskörperchen entwickle. In der Beschreibung des letzten Falles von Carcinoma recti heisst es nämlich [3]):

„In diesem Falle aber finden sich nicht allein im peripherischen Zellgewebe der Basis kleine isolirte Cylinderepithelial-Acini und grosse, an endogenen Kernen reiche Bindegewebszellen, sondern auch Uebergangsgebilde zwischen beiden; es zeigten nämlich zwei kleine Acini eine deutliche Umhüllungsmembran, die sich an beiden schmalen Polen fadig auszog und mit dem Ausläufer einer Bindegewebszelle in Verbindung stand u. s. w.“ Daraus zieht nun Förster folgenden

---

1) Förster, Patholog. anat. Atlas 1854. Tfl. XXIII. p. 16.

2) Förster, das Cylinderepithelcancroid d. Magen- und Darmschleimhaut und sein Verhältniss z. Plattenepithelialcancroid d. Haut. Virchows Arch. XIV. 1858. p. 91.

3) l. c. p. 101.

Schluss: „Obgleich ausser diesen beiden Acinis keine anderen als mit Bindegewebszellen in Verbindung stehend und aus solchen hervorgehend gefunden werden konnten, so stehe ich doch nicht an, diesen Befund für hinreichend zu halten, um die Annahme zu rechtfertigen, dass alle Acini auf diese Weise gebildet werden.“

Dabei bestreitet Förster eine sehr unbefangene und richtige Beobachtung Reinhardt's [1]), welcher bei 2 Fällen von Carcinoma pylori und einem von Carcinoma recti die Krebsacini als hypertrophische, mit den entarteten Drüsen der Schleimhaut im Zusammenhang stehende Drüsenfollikel beschrieben hatte.

Zu den eifrigsten Vertretern der Virchow'schen Lehre gehörten in Deutschland ferner C. O. Weber [2]), welcher unter anderem einen primären Krebs des Unterkiefers beschrieb, dann Billroth [3]), Wagner [4]), Senftleben [5]), Rindfleisch [6]), Klebs [7]), Pohl [8]), Neumann [9]) und andere.

Letzterer gab allerdings zu, dass bei den Lippenkrebsen auch die Talgdrüsen und die Zellen des Rete Malp. sich an der Wucherung beteiligten, doch erkannte er darin, wie Förster, nur eine unwesentliche Begleiterscheinung.

In England schlossen sich insbesondere Wilson Fox [10]) und Paget [11]) an, in Frankreich Lortet [12]), während hingegen Robin [13]) an der epithelialen Genese des Carcinom's, freilich im Sinne der Generatio aequivoca, festhielt.

Die Unklarheit in den verschiedenen Anschauungen hatte bald einen hohen Grad erreicht; einerseits wollte man als Carcinom nur solche Fälle anerkennen, in welchen die Epithelien von den Virchow'schen Bindegewebskörperchen abstammten, anderseits konnte

---

1) Reinhardt, über die Hypertrophie d. Drüsenfollikel der Intestinalschleimhaut. Annal. d. Charité II. 1. 1851.

2) C. O. Weber, Chirurg. Erfahrungen 1859. p. 269 und 343.

3) Virchows Archiv XVIII. 1860 p. 82; XVII. p. 357.

4) Arch f. phys. Heilkunde 1858 p. 153; 1859 p. 306; Archiv d. Heilkunde I. p. 157; III. p. 143. Der Gebärmutterkrebs 1858.

5) Virchow's Archiv XV. 1858. p. 336.

6) Rindfleisch, Lehrbuch d. path. Anatomie I. Aufl. 1866—67.

7) Klebs, Handbuch der path. Anatomie.

8) Virchow's Archiv VIII. 1855. p. 348.

9) ibid. XX. p. 159. 1861.

10) On the origin and mode of developement of the cystic tumours of the ovary. Med. Chir. Transact. Vol. XLVII. 1864.

11) Lect. on surg. Patholog. 1853 Tome. II. p. 448.

12) Essai monographique sur le pretendu Cancroide labial. These 1861.

13) Journal de l'anat et de la phys. 1864. p. 183, 386, 472, 617; 1865 p. 266 u. 476.

man sich der Tatsache nicht wohl verschliessen, dass in vielen Fällen die präexistirenden Epithelien in ganz exquisiter Weise sich an dem Wucherungsprozesse beteiligten, obgleich im Uebrigen die krebsige Natur der Geschwulst nicht zu leugnen war.

Ja schliesslich gelangte man so weit, dass man selbst umgekehrt eine Entstehung der Eiterkörperchen aus Epithelien annahm, so dass Bindesubstanz und Epithel genetisch gewissermassen in ein reciprokes Verhältniss zu stehen kamen.

So wies Buhl [1]) die Entstehung der Eiterzellen aus dem Epithel der Lungenalveolen und Remak [2]) selbst aus dem Epithel der Harnblase nach.

Sick [3]) war es sogar gelungen mit eigenen Augen zu beobachten, wie ein Eiterkörperchen von einer Krebszelle förmlich geboren wurde; an betreffender Stelle sagt er: „Es durfte somit mein Auge einen Vorgang belauschen, der, in's tiefe Dunkel der Natur gehüllt, vielleicht noch von keinem anderen Auge gesehen ward, die Geburt eines Eiterkörperchens!“ — Sick sah aber noch mehr; er beobachtete nämlich in den Krebszellen auch die Entwicklung roter Blutkörperchen und er kommt schliesslich zu dem Resultate, dass Carcinom und Sarkom sich sowohl aus Epithelien als auch aus Bindegewebe entwickeln könnten.

Mitten in dieser Verwirrung erschien endlich die classische Arbeit Thiersch's [4]) über den Epithelialkrebs der äusseren Haut, welche noch heute bezüglich der Histogenese des Krebses unanfechtbar ist. Thiersch war zu der Erkenntniss gelangt, dass die Histogenese der Geschwülste ebenso den allgemeinen Gesetzen der embryonalen Entwicklungsgeschichte unterworfen sein müsse, wie überhaupt die Histogenese eines jeden tierischen Gewebes.

Nach den Arbeiten von Remak und His [5]) auf dem Gebiete der Embryologie musste man es aber als ein Naturgesetz betrachten, dass nach der Bildung der 3 Keimblätter eine dauernde Differenzirung der Zellen eingetreten ist in dem Sinne, dass im weiteren Verlaufe der Entwicklung niemals mehr die Zellen des einen Keimblattes Gewebsformen bilden, in deren Bildung ursprünglich die Zellen eines anderen Keimblattes eingegangen waren. Die Epithelien sind aber bekanntlich Abkömmlinge des äusseren und inneren Keimblattes, während das Bindegewebe dem mittleren Keimblatte entstammt.

---

1) Virchow's Archiv XVI. 1859; XXI. 1861.

2) Virchow's Archiv XX. 1860.

3) Virchow's Archiv XXXI. 1864. p. 265.

4) Thiersch, der Epithelialkrebs namentlich d. Haut. Leipzig 1865.

5) Häute u. Höhlen des Körpers. Akademisches Programm Basel 1865.

Es stand also die Virchow'sche Theorie von der Genese der Carcinome in directem Widerspruch mit den Gesetzen der allgemeinen Entwicklungslehre; gerade deshalb musste aber diese Theorie um so mehr erschüttert werden, als Virchow selbst bei seiner Lehre es als einen Fundamentalsatz hinstellte, „dass die Gesetze des Körpers auch die Geschwulst beherrschen."

Diess ist auch der Grundgedanke, von welchem Thiersch bei seiner Arbeit geleitet wurde. Insbesondere stützt derselbe seine Behauptung durch die Tatsachen, dass alle normalen epithelialen Gebilde, welche nach vollendeter Entwicklung des Organismus in keinem Zusammenhang mit der äusseren Epithellage mehr stehen, wie die Linse, die Zahnkeime u. s. w., ursprünglich durch Einsenkungen und schliessliche Abschnürungen des äusseren Keimblattes entstehen; denn ein derartiger Vorgang wäre absolut unverständlich, wenn auch dem mittleren Keimblatte, resp. dem Bindegewebe, die Fähigkeit zukäme, Epithelien zu erzeugen.

Ferner hebt er hervor, dass die Ueberhäutung granulirender Wundflächen stets vom Rande aus erfolge und dass man Epithel sehr gut selbst auf ein anderes Individuum transplantiren könne, ohne dass es seine Productionsfähigkeit einbüsse.

An 102 genau mikroskopisch untersuchten Fällen von Epithelialkrebs der äusseren Haut, und zwar der Unterlippe, des Gesichts, der Extremitäten, der Harn- und Geschlechtswerkzeuge und der Mundschleimhaut weist Thiersch auf's Ueberzeugendste nach, dass jedesmal die epitheliale Wucherung entweder vom Rete Malp. oder den Drüsen der äusseren Haut oder von beiden zugleich ihren Ausgangspunkt genommen hatte. Durch Anfertigung von Serien auf einander folgender Schnitte gelang es ihm zu beweisen, dass jene am einzelnen Schnitt scheinbar isolirten Epithelzellennester in sehr vielen Fällen in directem Zusammenhang mit der ursprünglichen vom präexistirenden Epithel ausgehenden Zellwucherung stehen.

Für die von den Anhängern der Virchow'schen Lehre besonders in's Feld geführten Fälle von primärem Krebs in Organen, wo sich normaler Weise gar kein Epithel vorfinde, bringt er die von Remak schon früher aufgestellte Hypothese in Anwendung, nach welcher sich solche Carcinome aus während des embryonalen Lebens durch einen pathologischen Vorgang abgeschnürten epithelialen Keimen entwickeln sollten. Dass die Mehrzahl dieser Fälle von primärem Krebs in epithelfreien Organen auf die Halsgegend falle, stehe nach dieser Hypothese völlig im Einklang mit dem häufigen Vorkommen von Dermoidcysten in dieser Gegend, welche ja ebenfalls einer embryonalen Einstülpung der äusseren Haut ihren Ursprung verdankten. Die bekannten Fälle von primärem Knochenkrebs aber könnten sehr

wohl durch ein primäres Hereinwuchern des Rete Malp. erklärt werden.

Die Aetiologie des Carcinom's sucht Thiersch in einer Störung des histogenetischen Gleichgewichtes zwischen Epithel und Stroma zu Ungunsten des letzteren, und zwar beruhe diese Störung auf einer senilen Veränderung des Bindegewebes, dessen physiologische Widerstandsfähigkeit durch senile Atrophie geschwächt werde, während umgekehrt die Productionsfähigkeit der Epithelien im Alter zunehme. So komme es, dass bei einer Gelegenheitsursache, wie sie durch Traumen, chronische Reizung u. s. w. gegeben werde, das Epithel in das unterliegende Stroma eindringe und dort bei der herabgesetzten Widerstandsfähigkeit desselben seine maligne Wucherung beginne.

Thiersch legte in seiner Arbeit das Hauptgewicht auf die topographischen Verhältnisse der primären krebsigen Erkrankung und es sind in diesem Sinne auch die dem Werke beigefügten, von Schrön nach Originalpräparaten angefertigten Tafeln gezeichnet.

So musterhaft nun diese Zeichnungen auch ausgeführt sein mögen, so ist an ihnen doch meistenteils die scharfe Grenze zwischen der epithelialen Wucherung und dem Unterhautzellgewebe zu wenig hervorgehoben, ja oft ist dieselbe sogar fast völlig verwischt; es mag vielleicht eine Folge des angewandten Tinctionsmittels gewesen sein.

So viel ist jedenfalls gewiss, dass die Abbildungen dem Texte an überzeugender Kraft nicht gleichkommen, und da gerade in der Frage über die Histogense des Carcinoms eine scharf ausgeprägte Zeichnung — sie soll durchaus nicht schematisirt sein — oft überzeugender wirkt, als eine eingehende, noch so klare Beschreibung, so kann es vielleicht auf Rechnung dieses Umstandes fallen, dass die classische Arbeit Thiersch's damals nicht von dem Erfolge gekrönt war, welcher ihr eigentlich hätte zukommen müssen.

Thiersch — Waldeyer.

Unter den deutschen Autoren war es zunächst nur Naunyn[1]), welcher sich in einer Arbeit über das Carcinom der Leber vollständig an Thiersch anschloss; er wies in derselben nach, dass bei primärem Leberkrebs die Neubildung ausschliesslich vom Epithel der Gallengänge ihren Ursprung nimmt. In Frankreich hielten Robin[2]), Ranvier und Cornil[3]) ebenfalls an der ausschliesslich epithelialen

---

1) Naunyn, über die Entwicklung d. Leberkrebse. Reichert und Du Bois-Reymonds Archiv 1867.

2) Robin, Journal de l'anat. et de la phys. Paris 1864. 1865.

3) Ranvier et Cornil, Contributions à l'étude du développement histologique des tumeurs épithéliales (Cancroide) ibid. 1866 p. 261. (Vide Waldeyer, die Entwickl. d. Carcinome. Virchows Archiv XLI. p. 470. 1867).

Genese fest, jedoch liessen sie die neugebildeten Zellen in vielen Fällen auch jetzt noch durch Generatio aequivoca sich entwickeln.

Am meisten schloss sich in Deutschland noch Billroth[1]) der neuen Lehre von Thiersch an; während derselbe früher für alle Krebse die Entwicklung im Sinne der Virchow'schen Theorie angenommen hatte, unterscheidet er nun zwischen Drüsenkrebs und echtem Bindegewebskrebs. Letzterer werde besonders typisch durch den Scirrhus mammae repräsentirt und entwickle sich ausschliesslich aus den Elementen des Bindegewebes.

Auch Klebs[2]) änderte seine Anschauungen wesentlich; primären Bindegewebskrebs erkennt er überhaupt nicht mehr an, doch glaubt er für viele Fälle an einer secundären Beteiligung des Bindegewebes in dem Sinne festhalten zu müssen, dass die Bindegewebszellen in Folge einer Art von epithelialer Infection in wirkliche Epithelzellen umgewandelt werden.

Ebenso huldigten Langhans[3]) und Wyss[4]) einer Doppelgenese des Carcinoms aus den präexistirenden Epithelien einerseits, sowie aus dem Bindegewebe anderseits; doch sollte nach ihnen die Wucherung von beiden gleichzeitig und primär erfolgen. Selbst C. O. Weber[5]), ein eifriger Verteidiger der Virchow'schen Lehre, konnte sich den entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen, welche der Theorie Thiersch's eine so mächtige Stütze verliehen, nicht völlig verschliessen, und er gibt zu, dass die Wucherung der epithelialen Gebilde bei der Entwicklung des Carcinoms eine grössere Rolle zukomme, als man bisher angenommen habe; gleichwohl aber gelangt er durch neue Untersuchungen zu dem Schlusse, dass man an der von Virchow zuerst dargetanen Beteiligung des Bindegewebes und der Zellen der angrenzenden Gewebe, welche durch die Infection zur Wucherung und Umbildung in epitheliale Zellennester angeregt würden, entschieden festhalten müsse. Er suchte damals diese Behauptung auch in einer neuen Arbeit[6]) zu beweisen, in welcher er die Entwicklung der Krebszellen aus den Muskelkörperchen nachweist. Allein die von ihm als Belege erbrachten Tatsachen lassen sämmtlich entschieden auch eine andere Deutung zu und die der Arbeit

---

1) Billroth, Aphorismen über Adenom u. Epithelkrebs. Archiv f. klin. Chirurg. VII. p. 848, 860.

2) Klebs, Bemerkungen üb. Larynxgeschw. Virch. Arch. XXXVIII. 1867 p. 202.

3) Virchows Archiv XXXVIII. 1867. p. 497.

4) Virchows Archiv XXXV. 1866. p. 378.

5) Handb. d. allg. u. spec. Chirurg. v. Pitha u. Billroth, Bd. III. 1. Abteil. p. 116.

6) Virchows Archiv XXXIX. 1867.

beigegebenen, offenbar sehr schematisirten Zeichnungen sind sehr wenig Vertrauen erweckend; denn die in die Muskelschläuche eingezeichneten Zellen können wohl alles Mögliche, nur keine Epithelzellen vorstellen und selbst von den sehr mangelhaft gezeichneten Riffzellen (Fig. 9) lässt sich nicht entscheiden, ob dieselben in oder auf dem Sarkolemmaschlauche liegen.

Auch Rindfleisch[1]) hielt fast völlig an dem bindegewebigen Ursprung der Carcinome fest; in seinem Lehrbuche der pathologischen Gewebelehre sagt er: „Beim Carcinoma simplex zeigen jene Zellen unverkennbar die Charactere epithelialer Gebilde und da es eine wesentliche Eigentümlichkeit der echten Carcinome ist, dass die epithelialen oder epithelioiden Zellen mitten im Bindegewebe entstehen, so liegt eben hierin der Grund, weshalb wir den Carcinomen einen so hohen Grad von Heterologie zuschreiben.“ Zu den echten Krebsen zählt Rindfleisch das Medullarcarcinom, den Scirrhus, das Melanocarcinom und den Gallertkrebs. Für die Cancroide allerdings gibt er zu, dass sie hauptsächlich durch eine primäre Wucherung der epithelialen Gebilde der äusseren Haut erzeugt werden, doch nimmt er selbst hier bei dem peripheren Wachstum eine Apposition von Seiten des Bindegewebes an.

So lagen also die Verhältnisse 2 Jahre nach dem Erscheinen des Thiersch'schen Werkes. Die Meinungsverschiedenheit über die Histogenese des Carcinoms war sich vollkommen gleich geblieben; immerhin konnte aber die Theorie von dem epithelialen Ursprung des Carcinoms nicht mehr verdrängt werden, denn sie war durch zu solide Beobachtung und durch zu schwerwiegende entwicklungsgeschichtliche Tatsachen begründet.

Daher konnte es nicht fehlen, dass der Arbeit Thiersch's bald zu ihrem Rechte verholfen wurde und zwar geschah dies durch Waldeyer[2]).

Auf Grund sehr eingehender und sorgfältiger histologischer Untersuchungen, welche sich nicht allein auf das Carcinom der äusseren Haut, sondern insbesondere auch auf die krebsige Erkrankung anderer Organe, wie der weiblichen Brustdrüse, des Magens, des Uterus u. s. w. erstrecken, kommt Waldeyer zu dem Resultate, dass für die Histogenese sämmtlicher Carcinome ausschliesslich der epitheliale Ursprung angenommen werden müsse.

In der überzeugendsten Weise schildert er den Ausgang der krebsigen Wucherung vom Epithel der Drüsen des Magens, der Mamma und des Uterus und bezüglich der Histogenese der Hautkrebse be-

---

1) Rindfleisch, Lehrbuch d. path. Gewebelehre. Leipzig 1866—67.

2) Waldeyer, die Entwicklung d. Carcinome. Virchow's Archiv XLI. 1867. p. 470.

stätigt er in allen Punkten die Thiersch'schen Angaben. Nur in der Aetiologie des Carcinoms weicht Waldeyer von den Anschauungen Thiersch's ab, indem er gerade umgekehrt für das Bindegewebe eine Steigerung und für die Epithelien eine Verminderung der Productionsfähigkeit constatirt.

Wichtig erscheinen ihm vielmehr in dieser Frage durch entzündliche Prozesse abgeschnürte Teile von Drüsenschläuchen oder von Deckepithel, welche, in ihrem normalen Wachstum und in ihrer Function gestört, eine krebsige Wucherung eingehen könnten.

Obwohl nun auch diese vorzüglichen Untersuchungen Waldeyers der epithelialen Genese der Carcinome keine absolute allgemeine Anerkennung zu verschaffen vermochten, so bewirkten sie doch, dass eine grosse Anzahl von Autoren, welche zuvor die epitheliale Abstammung der Krebskörper durchaus in Abrede stellten, wenigstens teilweise dieselbe zugestanden, und andere, welche letzteren Standpunkt schon früher eingenommen hatten, sich nun völlig der Thiersch-Waldeyer'schen Theorie anschlossen, wie Billroth [1]) und Luecke [2]).

Einer doppelten Entstehungsweise huldigten Rindfleisch [3]), Wagner [4]), W. Müller [5]), Birch-Hirschfeld [6]) und andere; während Rindfleisch und Birch-Hirschfeld überhaupt eine Beteiligung der epithelialen Gebilde bei der krebsigen Wucherung einräumten, unterscheidet Wagner zwischen Bindegewebskrebs und Epithelialkrebs; bei ersterem, der gewöhnlichen Form des Krebses, sollen die Krebszellen sich aus den Bindegewebskörperchen entwickeln, letzterer hingegen sei lediglich als Wucherung des Epithels aufzufassen.

Müller will die epitheliale Wucherung, welche das Epitheliom erzeuge, vom eigentlichen Carcinom, welches als eine Bindegewebsneubildung aufzufassen sei, vollständig trennen. Beide Erkrankungsformen hält er für wahre Infectionskrankheiten, wie aus folgenden Worten deutlich genug hervorgeht: „Beide Prozesse sind Infectionskrankheiten, bedingt durch Einwirkung eines Virus, welches mit ei-

---

1) Billroth, Allgem. chirurg. Pathologie und Therapie. 4. Aufl. 1870.

2) Luecke, Die Lehre von den Geschwülsten in anat. und klin. Beziehung. Handb. d. allg. und spec. Chir. v. Pitha und Billroth II. 1. Hft. 1867. 2. Heft. 1869.

3) Rindfleisch, Lehrb. d. path. Gewebelehre. II. Aufl.

4) Wagner, Handb. d. allg. Pathologie. 4. Aufl. 1868.

5) Jenaische Zeitschr. f. Med. und Naturwissensch. VI. 3. p. 456, 461; V. p. 172.

6) Archiv d. Heilkunde IX. 6. p. 537.

ner geeigneten Körperstelle in Contact kommen muss". — „Das Virus, welches dem Carcinom zu Grunde liegt, ist aber dadurch von dem die Epitheliombildung hervorrufenden wesentlich verschieden, dass es gleich dem Virus der Syphilis durch eine specifische Beziehung zu den zelligen Elementen der Bindesubstanz des Körpers ausgezeichnet ist, während das Virus, dessen Einwirkung Epitheliombildung im Gefolge hat, eine specifische Beziehung zu den Epithelialgebilden des Körpers besitzt".

In ähnlicher Weise leiteten Klebs [1]) und R. Maier [2]) die weitere Verbreitung des Carcinoms von einer sogenannten „epithelialen Infection" im Sinne der Virchow'schen Lehre ab. Sie gaben wohl zu, dass die primäre Wucherung stets vom präexistirenden Epithel ausgehe, allein den eigentlichen carcinomatösen Charakter erhalte dieser Prozess erst dann, wenn noch ein bestimmtes inficirendes Virus hinzukomme, welches, vielleicht in dem primären Heerde der epithelialen Wucherung erzeugt, sowohl in der Nachbarschaft, als auch überall da, wohin es verschleppt werde, die Elemente des Bindegewebes, insbesondere die Lymphkörperchen und Endothelzellen veranlasse, sich in epitheliale Formen umzuwandeln.

Allein bereits in der 2. Lieferung seines Handbuches beschreibt Klebs das Carcinom des Darms als eine ausschliesslich von den präexistirenden Epithelien der Drüsenschläuche ausgehende Geschwulst und lässt auch das weitere Wachstum der Knoten lediglich von den gewucherten Epithelien ausgehen. Das Gleiche gilt von seiner Beschreibung des Carcinoms der Leber (l. c. p. 492 u. ff.)

Zu vollkommen neuen, von den bisherigen Anschauungen unabhängigen Theorien gelangten Koester [3]) und Classen [4]). Letzterer glaubt, auf die Untersuchung eines einzigen Falles hin die Behauptung aufstellen zu können, dass sich das Carcinom lediglich aus ausgewanderten weissen Blutzellen entwickle. Aber seine Beweisführung wie überhaupt die ganze Arbeit ist trotz des hochtrabenden Tones, welcher in derselben angeschlagen ist, so mangelhaft und entspricht so sehr den höchst unverständlichen Zeichnungen, dass die Arbeit kaum einen historischen Wert besitzt und keiner weiteren Besprechung bedarf.

Von Wichtigkeit ist hingegen die Theorie Koesters, welcher,

---

1) Klebs, Handbuch d. path. Anatomie p. 104. 1868. Virchows Archiv XXXVIII. 1867. p. 202.

2) R. Maier, Lehrbuch d. allg. path. Anat. Leipzig 1871.

3) Koester, Die Entwicklung d. Carcinome und Sarkome I. Würzburg, 1869.

4) Virchows Archiv L. 1870.

gestützt auf eine frühere Beobachtung v. Recklinghausens[1]), die Krebszellen von einer Wucherung der Lymphgefässendothelien ableitet. Er gelangt zu diesem Schlusse in Folge der Anordnung der Krebszapfen und Krebskörper, welche, insbesondere an horizontal gelegten Schnitten, eine genaue Wiedergabe des in der Cutis gelegenen Lymphgefässnetzes darstellen. Ausserdem will Koester auch Uebergangsformen zwischen Endothelzellen und Krebszellen beobachtet haben. In den späteren Stadien des Krebses hält er auch eine Bildung der Krebszellen aus Bindegewebskörperchen für möglich.

Die der Koester'schen Arbeit beigegebenen Tafeln vermögen diese Theorie kaum zu stützen, geschweige zu beweisen; denn es wäre ein ähnlicher Schluss wie „post hoc — propter hoc", wollte man deshalb die Zellen der krebsigen Wucherung von den Endothelzellen der Lymphgefässe ableiten, weil sie in den Lymphgefässen stecken. Das Fehlen der ursprünglichen Endothelzellen in den von Krebszapfen ausgefüllten Lymphgefässen kann aber ebensowenig beweisend sein, denn es ist doch selbstverständlich, dass die Endothelzellen eines solchen Lymphraumes unter dem Druck der stärker wuchernden Krebszellen zu Grunde gehen können.

Die Theorie Koesters fand nur wenige Anhänger; Buhl und Nobiling[2]) leiteten die secundären Wucherungen des Uteruscarcinoms von den Lymphendothelien ab, während sie die primäre krebsige Wucherung im Sinne der Thiersch-Waldeyer'schen Theorie auffassten. In gleicher Weise schloss sich E. Neumann[3]) für die Hautkrebse an und Rindfleisch, welcher bereits eine doppelte Genese aus präexistirenden Epithel- und Bindegewebskörperchen angenommen hatte, lässt nun auch diese dritte Möglichkeit der Entstehung zu. Auch Grohe[4]) verteidigte die Ansicht Koesters, wie aus einem Referate desselben zn ersehen ist.

Als entschiedene Gegner Koesters und ausschliessliche Anhänger der Waldeyer'schen Lehre traten zunächst Rudnew[5]) und Sachs[6]) auf; letzterer wies an 5 Carcinomfällen, welche ihren Sitz in der Lippe, dem Uterus, der Mamma, der Niere und dem Rectum

---

1) Archiv f. Ophthalmologie 1864. 10. Abteil. II. p. 71.

2) Bayr. ärztl. Intelligensblatt N. 48. 1869.

3) E. Neumann, Disquisitiones nonnullae de histogenesi carcinomatis institutae. Comment. acad. Regimonti Boruss. 1869. 4.

4) Jahresbericht über d. Leistungen u. Fortschritte in d. ges. Medicin. IV. Jahrg. 1870.

5) Rudnew, Zur allg. Histologie d. Krebsgeschw. Journal f. norm. u. path. Histologie, Pharmakol. und klin. Med. 1870.

6) Sachs, Entwicklung d. Carcinome. Dissertat. inaug. Breslau, mit 1 Tfl. 1870.

hatten, den direkten Zusammenhang der tiefer gelegenen Krebsknoten mit dem Ausgangspunkte der krebsigen Wucherung nach und zeigte, dass die Wucherung, anfangs dem Typus des Muttergewebes folgend, erst im weiteren Verlaufe einen von diesem abweichenden Charakter annimmt.

In diese Zeit herein fiel auch eine ganze Reihe denkwürdiger experimenteller Arbeiten über Regeneration und Wachstum der Epithelien, zu welchen die Reverdin'schen Hauttransplantationen den Anstoss gaben; die hervorragendsten Untersuchungen über diese für die Histogenese des Carcinoms so wichtige Frage sind die von Cleland [1]), Billroth [2]), Heller [3]), Ebert und Wadsworth [4]), Hoffmann [5]) und Heiberg [6]), welche sämmtlich zu dem Resultate führten, dass die Regeneration des Epithels bei Substanzverlusten ausschliesslich von den präexistirenden Epithelzellen aus erfolge, und damit der Thiersch-Waldeyer'schen Lehre von dem Ursprung der epithelialen Zellen bei der krebsigen Wucherung eine neue, mächtige Stütze verschafften.

Seit der ersten Publication Waldeyers waren unterdessen 4 Jahre verflossen, als derselbe mit einer neuen Arbeit über die Entwicklung der Carcinome hervortrat. In dieser neuen Arbeit, welche entschieden als die hervorragendste und umfassendste auf diesem Gebiete bezeichnet werden muss, veröffentlicht Waldeyer [7]) das Resultat von 203 von ihm inzwischen untersuchten Fällen von Carcinom der verschiedensten Organe; 19 dieser Fälle sind in der Arbeit mehr oder weniger eingehend mikroskopisch analysirt und z. T. mit guten Abbildungen erläutert. Alle diese Untersuchungen führten ihn zu Ergebnissen, welche vollständig mit den in seiner ersten Arbeit aufgestellten Behauptungen übereinstimmen, und er hält daher an dem einheitlichen epithelialen Ursprung sämmtlicher Carcinome fest, während er jeden anderen Entwicklungsmodus als einen irrtümlichen zurückweist.

Waldeyer sagt gegen den Schluss seiner Arbeit: „Im 2. Teile dieses Aufsatzes habe ich dann eine Reihe von Beobachtungen aus

---

1) On the epithelium of the cornea of the ox. Humphry's and Turners Journ. of anat. and phys. Vol. II. 1868 p. 361.

2) Oesterr. med. Jahresber. Bd. XVIII. Hft. 4 u. 5. 1869.

3) Heller, Untersuchungen über d. feineren Vorgänge bei d. Entzündung. Habilitationsschrift. Erlangen 1869.

4) Virchows Archiv VI. p. 361. 1870.

5) ibid. p. 370.

6) Heiberg, Ueber d. Neubildung d. Hornhautepithels. Strickers Studien, Heft II. 1870.

7) Waldeyer, Die Entwicklung d. Carcinome II. Virchows Archiv LV. 1872. p. 67.

der Untersuchung von mehr als 200 Geschwülsten mitgeteilt, welche zeigen, dass die bei diesen Geschwülsten neugebildeten epithelähnlichen Zellenhaufen überall mit präexistirenden Epithelien zusammenhängen, dass keinerlei Beobachtung dafür sprach, die Entwicklung dieser Zellenhaufen etwa in Wanderkörperchen oder in fixen Bindegewebszellen, oder in den Endothelien von Blut- und Lymphgefässen, oder endlich in irgend einem anderen zelligen Gewebselemente zu suchen. Es sprach auch nichts dafür, eine Generatio aequivoca für die Zellen dieser epithelähnlichen Körper anzunehmen u. s. w.“ (l. c. p. 141.)

Bezüglich der Aetiologie der Carcinome hebt Waldeyer auch in diesem Aufsatze ganz besonders entzündliche Prozesse, welche stets auch eine Begleiterscheinung eines jeden Carcinoms bilden, hervor: „Jetzt stehe ich keinen Augenblick an zu erklären, dass, wenn irgend eine Geschwulst in ihrer Aetiologie oder in ihrer ersten Entwicklungsweise Beziehungen zu entzündlichen Prozessen aufweist, wie vor allem Virchow für sämmtliche Geschwülste den irritativen Ursprung betont hat, so ist es das Carcinom“. (l. c. p. 153.)

Waldeyer — neueste Zeit.

Die classische Arbeit Waldeyers wirkte mit solch überzeugender Kraft, dass in kurzer Zeit die einheitliche Lehre vom epithelialen Ursprung der Carcinome unter den deutschen Autoren die herrschende wurde. Bereits in den nächstfolgenden Jahren erschien eine Reihe von histologischen Specialarbeiten, welche die Waldeyer'schen Untersuchungen in vollstem Masse bestätigten; unter ihnen sind besonders die Arbeiten von Perewerseff[1]) über die Histogenese des Magen- und Nierencarcinoms, von Weigert[2]) über primären Leberkrebs und von Wolfberg[3]) über den Krebs der weiblichen Brustdrüse hervorzuheben.

Am meisten aber wurde die weitere Verbreitung und allgemeine Anerkennung der Thiersch-Waldeyer'schen Theorie dadurch gefördert, dass dieselbe in den besten Lehrbüchern, welche diesen Gegenstand behandeln, Aufnahme fand. So findet man in den Hand-

---

1) Perewerseff, Recherches sur l'origine et la propagation du carcinome épithéliale de l'estomac. Journ. de l'anat. et de la physiol. N. 4. Pl. XI–XIV. 1873.

— Entwicklung d. Nierenkrebses aus d. Epithelien der Harnkanälchen. Virchows Archiv LIX. p. 227. 1873.

2) Weigert, Ueber primäres Lebercarcinom, Virchows Archiv LXVII. 1876.

3) Wolfberg, Ueber d. Entwicklung d. vernarbenden Brustdrüsenkrebses. Virchows Archiv LXI. p. 241. 1873.

büchern von Billroth[1]), Birch-Hirschfeld[2]), Klebs[3]) u. Perls[4]) die Capitel über Carcinom vollständig im Sinne dieser Lehre behandelt. Klebs weicht bei der Schilderung des Scirrhus mammae nur insofern von Waldeyer ab, als er die in schmalen Bindegewebsspalten und im interstitiellen Gewebe gelegenen Stränge und Haufen von Epithelien nicht als eine direkte Fortsetzung eines gewucherten Drüsenacinus auffasst, vielmehr dieselben als in das Bindegewebe selbstständig eingewanderte Epithelzellen, welche aber ursprünglich den Drüsenacinis entstammen, betrachtet. Diese meist sehr kleinen Epithelzellen kommen nun zerstreut mitten in die entzündliche kleinzellige Infiltration zu liegen und sind häufig von den Zellen der letzteren nicht zu unterscheiden.

Eine Umwandlung dieser der Bindesubstanz angehörigen Zellen nimmt jedoch Klebs nicht an und in einer dem Capitel vorausgeschickten Anmerkung verwahrt er sich ausdrücklich gegen diese Anschauung.

Obwohl Perls im weiteren Verlaufe der carcinomatösen Wucherung die Möglichkeit der sogenannten „epithelialen Infection" der übrigen Gewebe nicht ausschliesst, so steht er in der Hauptsache doch vollständig auf der Seite von Thiersch und Waldeyer. Der Gegensatz zwischen Waldeyer und Perls beruht vielmehr darauf, dass bei Waldeyer mit dem Begriffe Carcinom unter allen Verhältnissen eine Abstammung der Geschwulstzellen vom äusseren oder inneren Keimblatte verbunden ist, während Perls das Carcinom mehr vom anatomischen als vom genetischen Standpunkte auffassend, ein Epithelioma carcinomatosum, welches dem Waldeyer'schen Carcinom gleichkommt, und ein Endothelioma (resp. Sarcoma) carcinomatosum, dessen Zellen dem mittleren Keimblatte entstammen, unterscheidet.

Ganz in dem nämlichen Sinne spricht auch Wagner[5]) in seinem Handbuche von einem Epithelkrebs und einem Endothelkrebs und fügt zu diesen noch eine dritte Form, nämlich den Bindegewebskrebs (Desmoidcarcinom, Lymphosarkom). Aber auch Wagner hält daran fest, dass wahre Epithelien und daher auch wahre Epithelkrebse nur von wahrem Epithel ausgehen können; Endothelkrebs und Bindegewebskrebs gehören nach Wagner genetisch dem mittleren Keimblatte an und Krebse nennt er sie nur deshalb, weil sie entweder

---

1) Billroth, Chirurg. Patholog und Therapie 1876. 8. Aufl.
2) Birch-Hirschfeld, Lehrbuch d. path. Anatomie 1876.
3) Klebs, Handbuch d. path. Anat. V. p. 1206 ff. 1876.
4) Perls, Lehrbuch d. allg. Patholog. I. p. 478. 1877.
5) Uhhle und Wagner, Handbuch d. allg. Path. 7. Aufl. 1876. p. 653 ff.

klinisch, wie der Bindegewebskrebs, oder anatomisch, wie der Endothelkrebs, von der klinisch-anatomischen Auffassung des Begriffes Carcinom nicht zu trennen sind. Man sieht, es handelt sich hier weniger um einen sachlichen Streit, als vielmehr um die mehr oder weniger beschränkte Anwendung des Wortes Carcinom.

Auch Rindfleisch [1]) erkennt die Schwierigkeit, welche die Definition des Carcinoms bietet, wenn man dasselbe lediglich vom anatomischen Standpunkte aus, ohne Berücksichtigung seiner Genese, betrachtet. Er schliesst sich daher der Auffassung Waldeyers an, wie aus folgenden Worten hervorgeht: „Warum sollen wir aber nicht Sarkom nennen, was Sarkom ist, wenn es auch ein bösartiges Sarkom ist? Was hindert uns, seinen malignen Character durch ein entsprechendes Epitheton anzudeuten? Nennen wir also nur diejenigen pathologischen Heteroplasien Carcinome, bei welchen alveoläre Structur auf einer primären Entgegensetzung des Eingelagerten und des Stroma beruht, nämlich auf dem Gegensatz von Epithel und Bindegewebe. Diese gehen entweder von den epithel-bekleideten Aussenflächen des Körpers, von Haut- und Schleimhäuten, oder von den secernirenden Drüsen aus. Sie beruhen auf einem abnormen Wachstum des Epithelgewebes“.

Allein Rindfleisch ist insofern nicht ein absoluter Anhänger der Thiersch-Waldeyer'schen Theorie, als er bei der secundären Wucherung des Carcinoms sowie bei der Metastasenbildung die epitheliale Infection und Umwandlung der Bindegewebszellen der Endothelien der Lymphbahnen und Gefässe, der Eiterzellen u. s. w. nicht in Abrede stellt.

Ja beim harten Drüsencarcinom, dem Scirrhus, handelt es sich nach Rindfleisch (l. c. §. 158.) um eine langsam verlaufende interstitielle Entzündung, deren zellige Producte sich statt in Eiter oder Bindegewebe in Epithelialgebilde verwandeln. Allerdings soll auch hier „das active Verhalten der Drüsenepithelien die eigentliche Quelle der Erkrankung bilden, wenn auch die quantitative Leistung desselben unbedeutend ausfalle“.

Nach R. Maier [2]), welcher sich bezüglich der primären Krebsentwicklung ebenfalls an Waldeyer anschliesst, muss das Hauptgewicht bei der Definition Krebs auf die Anwesenheit von Epithelzellen, weniger auf den alveolären Bau mit zelliger Einlagerung gelegt werden, da letztere Eigenschaft auch vielen Sarkomen zukomme.

---

1) Rindfleisch, Lehrbuch d. path. Gewebelehre 5. Aufl. 1878. §. 144.

2) R. Maier, Bemerkungen über Sarkomatose u. krebsige Degeneration und über Krebsbildung überhaupt. Virchows Archiv, LXX. p. 378. 1877.

Allein Maier glaubt, dass auch Zellen der Bindesubstanz, wie z. B. Knorpelzellen, durch eine Art von Metagenese und Generationswechsel, wie er es nennt, nachdem sie die sarkomatöse Entartung als Zwischenstufe passirt hätten, sich zu wahren Epithelien mit allen morphologischen und physiologischen Eigenschaften umwandeln könnten.

Er unterscheidet daher zwei Arten von Krebs, einen primären, welcher sich aus den präexistirenden Epithelien entwickelt, und einen secundären, dessen Zellen durch Umwandlung anderer Zellen in Epithelien gebildet werden. Für Bindegewebskrebse im Sinne von Wagner, welche gar keine Epithelzellen enthalten, verwirft Maier die Benennung „Krebs“ und bezeichnet sie als Sarkome.

Gussenbauer entwickelte in den letzten Jahren die Ansicht, dass die secundären Lymphdrüsentumoren beim Carcinom durch directe Umwandlung der Lymphzellen in Krebszellen erfolge; es solle dieselbe durch Verschleppung kleinster corpusculärer pigmentirter Körnchen vom primären Tumor aus zu Stande kommen, welche die Lymphzellen veranlassen, sich auf einmal in Epithelzellen zu verwandeln und zwar in Epithelzellen, welche die gleichen Eigenschaften besitzen, wie die des primären Tumors, so dass der Lymphdrüsentumor ganz den Character der primären Geschwulst annimmt. Gussenbauer hätte damit, vorausgesetzt, dass seine Anschauungen richtig wären, ein specifisches, vielleicht sogar isolirbares Krebsvirus gefunden, und der Virchow'schen Lehre von der epithelialen Infection eine greifbare Stütze geschaffen [1]).

In der neuesten, von Winiwarter umgearbeiteten Auflage von Billroth's Handbuch der allgemeinen chirurgischen Pathologie und Therapie, in welchem seit mehr denn 10 Jahren die Waldeyer'sche Theorie ausdrücklich vertreten war, findet man diese Hypothese Gussenbauers befürwortet.

Winiwarter [2]) nimmt für die Geschwülste überhaupt eine dreifache Möglichkeit der Metastasenbildung an: „Die Geschwulst kann entweder die Nachbarorgane, resp. die Lymphdrüsen inficiren, indem sie das Gewebe zur atypischen Neubildung anregt, oder sie kann durch abgelöste Fragmente disseminirte Heerde in denselben erzeugen, oder es kann endlich durch eine chemische wirksame Substanz Geschwulstentwicklung hervorgerufen werden“.

Winiwarter ist also ein Gegner der einheitlichen epithelialen Genese des Carcinoms; bestärkt wird er in seiner Auffassung noch

---

1) Gussenbauer, Ueber die Entwicklung d. secundären Lymphdrüsengeschwülste. Prager Zeitschr. f. Heilkunde II p. 17. 1881.

2) Billroth, Allg. chir. Pathologie u. Therapie 11. Aufl. 1883. p. 795.

durch die Ansicht, dass die neuesten Resultate auf dem Gebiete der embryologischen Forschung durchaus gegen die Lehre von der Integrität der Keimblätter sprächen und damit auch gegen die ausschliessliche Entstehung der Krebszellen aus präexistirenden Epithelien. Wenn er daher auch den primären epithelialen Ausgang für die meisten Carcinome anerkennt und auch zugibt, dass selbst Metastasen durch das directe Weiterwuchern verschleppter Zellen des primären Erkrankungsheerdes sich entwickeln könnten, so glaubt er doch, dass in vielen Fällen sowohl das weitere Wachstum des primären Tumors als auch die Entwicklung der Metastasen durch directe epitheliale Umwandlung von Gewebszellen anderer Abstammung in Folge von Infection, oder durch die Einwirkung eines besonderen Reizes erfolgen könne.

In ganz ähnlicher Weise sprach schon einige Jahre früher Hoeber[1]) die Ansicht aus, dass die Krebszellen, wie überhaupt alle Geschwulstzellen, sich sehr häufig aus zelligen Elementen der Bindesubstanz, welche in ihren Jugend- oder Indifferenzzustand zurückgekehrt wären, entwickelten; diese Anschauung unterscheidet sich, wie man sieht, in nichts von der Virchow'schen Geschwulstlehre.

Vajda[2]) und Rajewsky[3]), letzterer ein Schüüler v. Recklinghausen's, leiten wie Koester, vom Endothel der Blut- und Lymphgefässe die Epithelzellen des Carcinoms ab.

Cornil und Ranvier[4]) machen in der neuesten Auflage ihres Handbuches über pathologische Gewebelehre einen durchgreifenden Unterschied zwischen Epitheliom und Carcinom; ersteres entspricht dem Carcinom im Sinne der deutschen Autoren; doch bestreiten Cornil und Ranvier die absolute epitheliale Entwicklung desselben, indem durch eine Art von Contactwirkung auch die Zellen des angrenzenden Gewebes sich in Epithelien umzuwandeln vermöchten.

Das Carcinom aber findet man bei Cornil und Ranvier aufgeführt unter den Tumoren, „dont le type se trouve dans les différentes variétés du tissu conjonctif“; epitheliale Wucherung solle bei dieser Geschwulstform höchstens als nebensächliche Begleiterscheinung auftreten.

An der ausschliesslich epithelialen Genese des Carcinoms, sowohl in seiner ersten Entstehung als auch im secundären Umsich-

1) Hoeber, Ueber d. erste Entwicklung d. Krebselemente. Mit 2 Tfln. Wiener Sitzungsber. d. acad. math. nat. C. Bd. LXXII. Abteil. III. 1875.

2) Vajda, Ueber Entstehung d. Epithelialkrebses und Regeneration d. Epithels im Allgem. Centralbl. f. med. Wissensch. Nr. 25. 1873.

3) Rajewsky, Ueber secundäre Krebsentwicklung im Diaphragma. Virchows Arch. LXVI. 1876.

4) Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique. Paris 1881.

greifen und in der Entwicklung von Metastasen halten Ziegler[1]) und Birch-Hirschfeld[2]) in ihren erst in jüngster Zeit erschienenen Lehrbüchern fest; die Bezeichnung Endothelkrebs behält Birch-Hirschfeld, ähnlich wie es Perls getan hatte, hauptsächlich vom rein histologisch-anatomischen Standpunkte aus und wegen Zweckmässigkeitsgründen bei, ohne dabei diese Geschwulstform irgendwie in genetischer Hinsicht den eigentlichen resp. den Epithel-Carcinomen gleichzustellen. Im nämlichen Sinne halten Schulz[3]), Boström[4]), Neelssen[5]) und andere am Begriffe des Endothelcarcinoms fest.

Wenn man nun nach dei Durchsicht dieser literarischen Angaben auch zugestehen muss, dass die Meinungsverschiedenheiten über die Histogenese des Carcinoms immer noch sehr weit auseinandergehen und entschieden auf diesem Gebiet noch ein grosses Feld mühevoller Arbeit übrig ist, so muss man doch anderseits bekennen, dass die Theorie von der epithelialen Genese des Carcinoms insoferne sich allgemeiner Geltung erfreut, als sie weitaus von der Mehrzahl aller Autoren, wenn auch von vielen nur mit einer gewissen Einschränkung, anerkannt wird.

Um so unbefriedigter muss man aber bleiben, wenn man die Resultate ins Auge fasst, welche die Forschung in der Frage über die Aetiologie des Carcinoms bis jetzt zu Tage gefördert hat.

Eine eingehende Besprechung der verschiedenen hierüber aufgestellten Hypothesen würde hier in dieser Arbeit, welche lediglich einen Beitrag zur Histogenese des Carcinoms zu erbringen bestimmt ist, zu weit führen; nur so viel sei hervorgehoben, dass wohl keine dieser Hypothesen, welche sich fast alle mehr oder weniger an die bei der anatomisch-histologischen Untersuchung gewonnenen Thatsachen anlehnen, eine in allen Stücken befriedigende Erklärung des Wesens der krebsigen Erkrankung zu geben im Stande ist.

In neuester Zeit wurde daher von Cohnheim[6]) ein anderer Weg eingeschlagen, um die Aetiologie der Geschwülste überhaupt zu erklären.

---

1) Ziegler, Lehrbuch d. allg. u. spec. path. Anat 1881. II. Aufl. I. p. 255 ff.

2) Birch-Hirschfeld, Lehrbuch d. path. Anatomie II. Aufl. 1852. I. p. 144.

3) Archiv d. Heilkunde. XVII. 1876.

4) Boström, Das Endothelcarcinom. Inaugural-Dissertation. Erlangen 1876.

5) Deutsches Archiv f. klin. Medicin XXXI. p. 375. 1882.

6) Cohnheim, Vorlesungen über allgem Pathologie. II. Aufl. Berlin 1882. I.

Zunächst von der Ansicht ausgehend, dass nach den physiologischen Gesetzen des Wachstums den Geweben des vollendeten Organismus auch unter pathologischen Verhältnissen nicht die Fähigkeit zukomme, in so excessiver Weise, wie es bei vielen Neubildungen der Fall ist, zu wuchern, stellt er die Hypothese auf, dass alle echten Geschwülste als „atypische Gewebsneubildungen von embryonaler Anlage" aufzufassen seien.

Während des frühesten embryonalen Lebens, wahrscheinlich in der Periode zwischen der Differenzirung der Keimblätter und der Anlage der einzelnen Organe, könnten mehr Zellen, als zum Aufbau der Organe nötig sind, producirt werden, so dass ein Teil dieser Zellen als überschüssiges Baumaterial unbenützt liegen bleibe; es sollten aber diese Zellen, nachdem sie die Beziehung zu den organisatorischen Vorgängen während der Entwicklung eingebüsst haben, mitten in dem sich weiter entwickelnden Gewebe der Organe auf ihrem embryonalen Zustande verharren und somit später, da dem embryonalen Gewebe eine grosse Vermehrungsfähigkeit zukomme, zu echten Geschwülsten heranwachsen können.

Diese Hypothese sucht Cohnheim zunächst durch experimentelle Untersuchungen über die Productionsfähigkeit der Gewebe des Embryo und des entwickelten Tieres zu stützen, welche zuerst von Zahn[1]) angestellt und in neuester Zeit von Leopold[2]) und jüngst von Lwoff[3]) wiederholt wurden.

Während Zahn und Lwoff constatiren konnten, dass sowohl embryonales Knorpel- als auch Knochengewebe die Fähigkeit besitzen, nach der Transplantation zu kleinen Geschwülstchen heranzuwachsen, gelang diess Leopold nur für embryonales Knorpelgewebe. An transplantirtem Gewebe von geborenen Tieren konnten Zahn und Leopold keine Wucherung, im höchsten Falle ein Persistiren beobachten, während hingegen Lwoff auch eine Wucherung der von neugeborenen Tieren entnommenen Gewebsstückchen wahrnahm.

Als weitere Beweise seiner Hypothese führt Cohnheim die bisweilen constatirte Erblichkeit von Geschwülsten an, sowie die Thatsache, dass dieselben nicht selten congenital auftreten, oder wenigstens schon in den frühesten Lebensjahren zur Entwicklung gelangen, endlich aber die Heterologie vieler Geschwülste, welche ja auch in der Tat, wie z. B. die Teratome oder Rhabdomyome der Niere, eine andere Deutung kaum zulassen.

---

1) Zahn, Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme. Congrès méd. internat. de Gèneve 1875.

2) Virchows Archiv LXXXV. 1881. p. 283.

3) Lwoff. Aetiologie d. Neubildungen. Vorl. Mitteilung im Centralbl. für med. Wissensch. 1883. N. 2.

Speciell bezüglich der Carcinome hebt er noch das Auftreten dieser Geschwulstform an den bekannten Prädilectionsstellen hervor, indem an diesen Arten während der embryonalen Entwicklung gewisse Complicationen stattfänden, welche ganz besonders leicht eine Störung in dem angeführten Sinne herbeiführen könnten. Die Reizungstheorie würde damit natürlich völlig hinfällig, indem Reize höchstens noch eine Gelegenheitsursache für Geschwulstbildung abgeben könnten.

Es lässt sich nicht bestreiten, dass diese Hypothese über die Entstehung der Geschwülste, welche für manche Geschwulstformen und für bestimmte Fälle von Geschwülsten bereits früher von anderen Autoren aufgestellt und von Cohnheim verallgemeinert und näher begründet wurde, viele Eigenschaften der Geschwülste sowohl in anatomischer als auch physiologischer Hinsicht in sehr ungezwungener Weise erklärt, und für manche Geschwulstformen möchte sogar dieser Lehre eine noch höhere Berechtigung als die einer blossen Hypothese zukommen.

Allein wenn wir dieselbe auch auf die Entstehung der Carcinome anwenden wollen, so können wir uns nicht verhehlen, dass die von Thiersch, insbesondere aber die von Waldeyer, Sachs, Perewerseff und anderen auf Grund anatomisch-histologischer Studien über die Histogenese des Carcinoms aufgestellten Behauptungen sich nicht mit dieser Theorie vereinigen lassen, indem ja dieselben eine Wucherung der epithelialen Gebilde des reifen Organismus voraussetzen.

Schon meine Untersuchungen über das chronische Magengeschwür und dessen Beziehungen zur Krebsentwicklung [1]) hatten mich zu Ergebnissen geführt, welche eine Deutung im Sinne der Lehre von der embryonalen Anlage der Geschwülste ausschlossen, ja sogar zeigten, dass Cohnheim bei seiner Theorie speciell bezüglich der Krebsentwicklung von einer mit den Ergebnissen histologischer Untersuchung nicht wohl vereinbaren Prämisse ausgeht, indem er eine atypische Wucherung fertigen Drüsengewebes überhaupt für etwas Unmögliches ansieht.

Die damals von mir gewonnenen Resultate veranlassten mich meine Studien über die Histogenese des Carcinoms fortzusetzen und zwar wählte ich zu diesem Zwecke lediglich Carcinome des Verdauungstractus, nämlich des Magens und des Mastdarms, indem gerade an diesen Orten der Entwicklungsgang klar zu übersehen ist, da jede

---

1) Hauser, Das chron. Magengeschwür, sein Vernarbungsprozess und dessen Beziehungen zur Entwickl. des Magencarcinoms. Leipzig 1883

einzelne Drüse gewissermassen einen für sich gesonderten Krankheitsheerd bildet.

Da sowohl Carcinome des Rectums als auch des Magens besonders für die Untersuchung der Uebergangszone vom normalen zum erkrankten Gewebe meist nur in ganz frischem Zustande conservirt ein brauchbares Untersuchungsmaterial geben, so benützte ich bei dieser Arbeit ausschliesslich resecirte Geschwülste, welche ich grösstenteils der Güte des Herrn Prof. Heineke zu danken habe; nur die beiden letzten Fälle von Carcinoma recti sind der Sammlung des hiesigen pathologisch-anatomischen Institutes entnommen; sie waren in starkem Alkohol trefflich conservirt und entstammen der von Prof. Thiersch seiner Zeit angelegten und später der Sammlung des hiesigen pathologisch-anatomischen Institutes einverleibten Sammlung von Geschwülsten.

Histologischer Teil.

1) Carcinoma ventriculi einer 43-jährigen Frau, Journal-No. 63. 1881.

Die Beschreibung des Tumors, welche ich bereits in meiner früheren Arbeit [1]) mitgeteilt habe, wurde von Herrn Prof. Zenker aufgenommen und lautet folgendermassen:

„An der Aussenfläche die Serosa mit zahlreichen Adhäsionen besetzt, an der vorderen Fläche nach der grossen Curvatur zu mehrere bis $1^1/_2$ mm dicke, dilatirte, stark geschängelte Venen. Ein anhaftendes, bis 3 cm langes Stück des Netzes schlaff mit etwas atrophischen Fettläppchen; in demselben, $1^1/_2$ cm vom Magen entfernt, ein etwa erbsengrosses, umschriebenes, graues Krebsknötchen, welches unmittelbar einer Venenwand aufsitzt und nicht weit davon eine Gruppe von weiteren 3 Krebsknötchen. Das Magenstück selbst endet beiderseits mit einer circulären Schnittfläche. Am Pylorusende findet sich ein $1^1/_2$ – 2 cm breites Stück der Duodenalwand, in welcher unmittelbar an den Pylorus angrenzend 2 nadelkopfgrosse, disseminirte Krebsknötchen sitzen. Der Pylorus selbst ragt in der Form einer Portio vaginalis uteri stark in das Duodenum hinein.

---

1) l. c. p. 75. (Durch einen Irrtum wurde dort der Tumor als von einem Manne herrührend bezeichnet).

Nach dem Spalten zeigt sich ein in der Längsrichtung des Magens $10^1/_2$ cm, in querer Richtung aufgeklappt etwa 5 cm messender krebsiger Tumor, welcher schon am Pylorus selbst, sowie weiterhin eine bis $3^1/_2$ cm breite Partie der hinteren Magenwand freilässt. Der Tumor zeigt einen exquisit wallartigen, bis $1^1/_2$ cm hohen Rand und in der Mitte, am Pylorus beginnend, ein 3 bis 5 cm im Durchmesser haltendes, tief eindringendes Krebsgeschwür, dessen buchtige Basis von einzelnen lockeren Krebszotten überragt ist. Nach dem Cardia-Ende zu findet sich am Präparat noch eine $1^1/_2$—2 cm breite Partie normaler Magenwand. Die Muscularis enorm hypertrophisch, 5—6 mm dick, äusserst derb; Schleimhaut und Submucosa mit einander verschmolzen, krebsig infiltrirt. An einer Stelle des am weitesten nach der Cardia hin liegenden Geschwulstrandes sitzt an der Aussenfläche des Magens ein verschieblicher, erbsengrosser krebsiger Tumor (krebsige Lymphdrüse) auf und gleich daneben ist die Serosa in einer Strecke von etwa 2 cm leicht uneben durch confluirende, ganz flache anscheinend krebsige Hervorragungen.“

Die mikroskopische Beschreibung der der Geschwulst angrenzenden, anscheinend normalen Schleimhaut lautet an erwähnter Stelle folgendermassen:

„An einem durch das Grenzgebiet der Geschwulst gelegten Schnitte, welcher sich bis zur Operationsgrenze erstreckt, erkennt man, dass in der ganzen 2—$2^1/_2$ cm breiten, an die Geschwulst angrenzenden Zone anscheinend normaler Schleimhaut wahrhaft verschwindend wenige Drüsen ihren normalen Bau und normales Epithel bewahrt haben.

Man mag den Schnitt entnehmen, welcher Stelle man will, man erhält in allen Regionen der Magenschleimhaut, nahe dem Fundus genau ebenso, wie nahe dem Pylorus, überall das gleiche Bild: Die Drüsen sind weitaus in der Mehrzahl ganz enorm erweitert, besitzen nach allen Seiten hin blindsackähnliche, oft bauchig aufgetriebene Ausbuchtungen und verzweigen sich in ungemein zahlreiche, vielfach gewundene Ausläufer; bei anderen wieder ist nur der Fundus stärker erweitert. Alle aber sind in allen ihren Abschnitten mit hohem Cylinderepithel ausgekleidet, welches an vielen Drüsen sich durch eine ungewöhnlich dunkle Kernfärbung auszeichnet und deren Lumen oft völlig auszufüllen scheint.

Je näher man der Geschwulstgrenze kommt, um so auffallender werden jene Veränderungen; man sieht aber an vereinzelten Stellen, wie solche entartete Drüsen selbst noch in einer Entfernung von 2 cm vom Geschwulstrande die Muscularis mucosae durchsetzen und in der Submucosa sich traubig verzweigen.“

Schon damals bemerkte ich, dass diese ausgedehnte Entartung

der Drüsen kaum als der Anfang einer primären krebsigen Erkrankung gedeutet werden könne, vielmehr als eine durch die Anwesenheit der Krebsgeschwulst bedingte, secundäre, einfache atypische Drüsenwucherung aufzufassen sei. Eine genauere histologische Untersuchung der ganzen Geschwulst bestätigt diese Annahme.

Denn die eigentliche krebsige Wucherung, welche zur Bildung der grossen Geschwulstmassen führt, geht nur an ganz wenigen Stellen des Geschwürsrandes derartig von statten, dass in der oben geschilderten Weise veränderte Drüsen in die Tiefe wuchern. Man sieht vielmehr, dass die Schleimhautdrüsen da, wo sie in die krebsige Wucherung übergehen, meistens ganz andersartige Veränderungen zeigen.

Die Drüsen haben einen geraden Verlauf, sind etwas in die Länge gestreckt und sind ungemein schmal geworden, so dass man sie fast für dünne, solide Zellenstränge halten könnte; an Querschnitten ist jedoch deutlich zu erkennen, dass sie mit kleinem, cubischem Epithel ausgekleidete, sehr enge Schläuche darstellen. Häufig ist der Drüsenhals dilatirt und mitunter bilden sich auch im weiteren Verlaufe der Drüse unregelmässige Ausbuchtungen, in welchen das Epithel etwas grösser wird und sich mehr der cylindrischen Form nähert. Das interglanduläre Gewebe ist verdichtet und kleinzellig infiltrirt.

Diese Drüsen treiben in verschiedener Höhe sehr zahlreiche, meist ungemein dünne Ausläufer, welche nur selten mehr ein Drüsenlumen besitzen und untereinander in Verbindung treten, so dass besonders in der unteren Hälfte der Schleimhaut, ein sehr dichtes, aus meist schmalen Epithelschläuchen und soliden Epithelsträngen bestehendes Netzwerk gebildet wird. In dieser Form durchbrechen die epithelialen Gebilde der Schleimhaut an sehr zahlreichen Stellen die Muscularis mucosae, deren Interstitien durch neugebildetes Bindegewebe und kleinzellige Infiltration beträchtlich erweitert sind.

In der Submucosa aber angelangt durchsetzen sie dieselbe, den Lymphspalten des Zellgewebes folgend, entweder mehr zerstreut, oder mehr oder weniger deutlich begrenzte, meist runde oder ovale Heerde von verschiedener Ausdehnung bildend.

Diese umschriebenen Geschwulstknötchen zeigen eine grosse Mannigfaltigkeit bezüglich ihrer epithelialen Bestandteile und des Verhaltens des bindegewebigen Stromas. Bald bestehen dieselben aus einem Netzwerk sehr zahlreich verzweigter und vielfach anastomosirender drüsenähnlicher Schläuche, welche von wohl entwickeltem Cylinderepithel oder mehr cubischem Epithel gebildet werden und ein sehr deutliches, wenn auch oft enges Lumen besitzen; an solchen Heerden besteht das bindegewebige Stroma aus ganz jungem, sehr

zellenreichem Bindegewebe und überall findet sich sehr starke kleinzellige Infiltration.

Meistens aber werden die sonst in der gleichen Weise angeordneten epithelialen Elemente von mehr oder weniger schmalen, soliden Strängen unregelmässig geformter Zellen gebildet; dann besteht das Bindegewebsstroma nicht selten aus breiteren Zügen von etwas derberem und weniger zellenreichem Bindegewebe.

Stets findet man übrigens zahlreiche Uebergänge von den drüsenähnlichen Epithelschläuchen zu soliden Epithelsträngen. Auch in die erweiterten Spalträume der hypertrophischen Muscularis, deren interstitielles Bindegewebe beträchtlich vermehrt und stark kleinzellig infiltrirt erscheint, schieben sich jene soliden Epithelwucherungen herein und dringen von hier aus in die Subserosa vor. An vielen Stellen nehmen sie bedeutend an Mächtigkeit zu, indem zugleich die einzelnen Zellen eine sehr beträchtliche Volumszunahme erfahren.

Insbesondere bestehen die grösseren zusammenhängenden Geschwulstmassen, welche gegen die Mitte des krebsigen Geschwüres hin sämmtliche Magenschichten durchsetzen, aus sehr breiten, untereinander zusammenhängenden Epithelzapfen und grossen Epithelhaufen, welche von grossen sich gegenseitig abplattenden, meist unregelmässig gestalteten, oft aber mehr oder weniger deutlich cylindrisch geformten Zellen gebildet werden.

Diese epithelialen Massen sind stets sehr scharf gegen das aus jungem, meist ziemlich zellenreichem Bindegewebe bestehende Stroma abgegrenzt. Derartige Geschwulstmassen drängen besonders an der Pars pylorica auch gegen die Schleimhaut heran, so dass dieselbe wallartig emporgedrängt wird.

Nur an wenigen Stellen des Geschwürsrandes durchbrechen die stark erweiterten, vielfach ausgebuchteten und mit hohem Cylinderepithel ausgekleideten Drüsen die Muscularis mucosae, um sich in dieser Form weiter zu verbreiten.

Jedoch findet man an der dem Fundus zugekehrten Seite des Geschwürsrandes mehrere Stellen, wo in dieser Weise entartete Drüsen auch die Submucosa durchsetzen und von da, sich vielfach verzweigend, in die Interstitien der Muscularis hereinwuchern.

2) Carcinoma ventriculi eines 40-jährigen Mannes, J.-No. 255. 1882.

Das resecirte Magenstück umfasst den Pylorus, einen Teil der Pars pylorica des Magens und ein zwickelförmiges Stück des Duodenum. Dasselbe misst an der grossen Curvatur $9^1/_2$ cm, an der kleinen Curvatur fast 6 cm; die Höhe beträgt in der Mitte 6 cm, am

Ende nahezu 10 cm; das anhängende Stück des Duodenum ist 4 cm lang und 3 cm breit. Der Pylorus ist aussen, von oben nach unten gemessen, 3 cm hoch und seine Dicke, von vorne nach hinten gemessen, beträgt etwas unter 3 cm. Der ganze Pylorus fühlt sich ungemein derb an und es ist die Oeffnung desselben so stark verengt, dass man einen kleinen Finger nur mit Gewalt hindurchschieben kann. An der Curvatura minor ist derselbe sehr beträchtlich nach aufwärts gekrümmt, so dass die kleine Magencurvatur und der obere Rand des Pylorus einen spitzen Winkel bilden. In dieser Gegend ist die Serosa verdickt, sehnig getrübt und mit bindegewebigen Adhäsionen besetzt; unmittelbar vor dem Pylorus, an diese winkelförmige Krümmung angrenzend, ist die Oberfläche der vorderen Magenwand leicht höckerig und mit zahlreichen durch die Serosa durchscheinenden gelblichen Knötchen versehen, während über dem Pylorus selbst die Serosa in grösserem Umfang hügelartig hervorgewölbt erscheint; jene kleinen Knötchen setzen sich über die kleine Curvatur hinweg eine kurze Strecke weit auch auf die hintere Magenwand fort und in ihrer nächsten Umgebung zeigt sich die Serosa stärker injicirt.

Auf der Innenfläche des resecirten Magenstückes befindet sich ein an der Curvatura minor gelegenes und den Pylorus fast in seiner ganzen oberen Hälfte umfassendes, flaches Geschwür, welches sich vom Pylorus an etwa $2^1/_2$ cm weit auf die Magenschleimhaut herein erstreckt und in der Peripherie gegen 7 cm. misst.

Der Grund des Geschwüres ist etwas uneben, völlig rein und besteht aus einem derben, gelblichen, fibrösen Gewebe. Die Ränder des Geschwüres sind etwas zackig, nahe dem Pylorus leicht gewulstet und werden von der stark verdickten und lebhaft rot injicirten Schleimhaut gebildet; an einigen Stellen ist der Geschwürsrand wie unternimirt und gegen die kleine Curvatur hin weniger steil, zum Teil sanft ansteigend. Gegen den Magen zu besitzt die Schleimhaut des Geschwürsrandes ein ganz exquisit grobwarziges Ansehen; die einzelnen warzigen Erhabenheiten bilden $^1/_2$—$^3/_4$ cm im Durchmesser haltende, unregelmässig polygonale Felder. Der übrige Teil der Magenschleimhaut ist ziemlich eben, weniger stark injicirt, von graurötlicher Farbe.

Nach Durschneidung des Pylorus an der vorderen Magenwand zeigt sich, dass sich der Geschwürsprozess auch in denselben herein bis an den Beginn des Duodenum erstreckt; der von der Schleimhaut des letzteren gebildete Teil des Geschwürrandes ist ebenfalls stark gewulstet und lebhaft dunkelrot injicirt. Die Schleimhaut des Pylorus selbst ist bis auf einen kleinen nach unten zu gelegenen Rest völlig in dem krebsigen Geschwüre untergegangen und es zeigt der

Geschwürsgrund hier ein narbenähnliches, zusammengeschrumpftes, leicht gefaltetes, sehr derbes, fibröses Gewebe.

Die Pylorus-Wand ist 11 mm dick, und zwar misst die verdickte Muscularis 4—6 mm, die sehr derbe, von matten weisslichen Pünktchen und Streifen durchsetzte Submucosa etwa 4—5 mm; die Submucosa erscheint sonst als ein mattglänzendes, sehr dichtes Gewebe von blass rötlich grauer Farbe.

An einem senkrecht durch den Geschwürsrand gelegten Schnitt, zeigt sich, dass die verdickte Submucosa allmählich in dem aus schwieligem, sehr derbem, beim Einschneiden knirschendem Gewebe des Geschwürgrundes verläuft und dass ebenso die Muscularis gegen den Geschwürsgrund hin immer mehr von breiten derben Bindegewebszügen durchsetzt wird und schliesslich ebenfalls in dem schwieligen Gewebe desselben ganz allmählich sich verliert.

Am 5. Tage nach der Operation erfolgte der Tod des Patienten in Folge einer intercurrenten Pneumonie.

Die Leichendiagnose lautete: *Croupöse Pneunomie der r. Lunge mit leichter fibrinöser Pleuritis; geringe Verwachsung der l. Lunge; Lungenödem. Operativer Defect des Pylorus und eines Stückes der kleinen Magencurvatur; sehr spärlicher eiterig-fibrinöser Belag an den durch Naht vereinigten Wundrändern. Lineare, durch Naht vereinigte und frische verklebte Wunde an den äusseren Bauchdecken. Nebenmilz.*

Ein ausführlicher Bericht des ganzen Sectionsbefundes wäre hier von keinem weiteren Interesse; nur möchte ich noch ganz besonders hervorheben, dass weder die retroperitonealen Lymphdrüsen der Magengegend noch Lymphdrüsen an entfernteren Orten krebsig infiltrirt waren; ebenso waren auch alle übrigen Organe, insbesondere die Leber, durchaus frei von Krebsmetastasen. Die Schleimhaut des zurückgebliebenen Magenteiles zeigte ganz normales Ansehen, nur in der Umgebung der Wundränder etwas stärkere Injection.

Die mikroskopische Untersuchung des exstirpirten Krebsgeschwüres ergab folgenden Befund:

Zunächst zeigt sich, dass in dem ganzen Gebiet der resecirten, dem äusseren Ansehen nach normalen Schleimhaut, ausschliesslich in ihrem oberen Teil meist etwas erweiterte und in der unteren Hälfte vielfach traubig verzweigte Schleimdrüsen sich befinden, deren Hals mit ziemlich hohem Cylinderepithel ausgekleidet ist, während die unteren Teile niederes Cylinderepithel oder cubische Zellen besitzen.

An der Curvatura major bemerkt man bereits in einer Entfernung von 6 cm vom Geschwürsrande häufig in ihrem ganzen Verlaufe dilatirte und durchaus mit hohem Cylinderepithel ausgekleidete Drüsenschläuche, welche reichlicher verzweigt sind und durch ihre Sei-

tensprossen häufig mit benachbarten, in ähnlicher Weise veränderten Drüsen in Verbindung getreten sind.

An dem Cylinderepithel dieser Drüsen färbt sich der Zellenleib nur sehr wenig, hingegen nimmt der grundständige Kern eine intensiv dunkelrote Färbung an.

Nähert man sich mehr dem Geschwüsrande, so begegnet man immer zahlreicheren in der geschilderten Weise veränderten Drüsen und nicht selten ist ein Seitenast derselben zu einem mit sehr hohem Cylinderepithel ausgekleideten cystischen Hohlraum ausgebuchtet, ohne dass jedoch eine Verstopfung des Ausführungsganges zu constatiren wäre; häufig tritt schon hier bei der Tinction mit Alaunkarmin eine sehr auffällige intensiv bräunlich rote Färbung des Zellprotoplasmas der Epithelien ein, welches ein sehr deutlich körniges, mattes Ansehen besitzt.

Diese Veränderungen der Form der Drüsen und ihres epithelialen Belages können, wie insbesondere an der ganzen Länge nach im Schnitte getroffenen Schläuchen deutlich zu erkennen ist, die ganze Drüse betreffen; häufig aber findet man dieselben nur auf einen Teil der Drüse, zumal den Fundus, beschränkt.

Den höchsten Grad dieser Entartung erreichen aber die Drüsen etwa $1^1/_2$ cm vor dem Geschwürsrande; hier begegnet man den wunderlichsten Formveränderungen, welche durch zahlreiche seitliche Ausbuchtungen, reichliche Verzweigung und Ausdehnung einzelner Abschnitte zu sehr grossen cystenförmigen Gebilden bedingt sind. Zugleich ist auch das Epithel in lebhafter Proliferation begriffen; denn da und dort drängen sich die Zellen durch gegenseitige Raumbeengung über das Niveau ihrer Reihe hervor, so dass kleine, in das Drüsenlumen hereinragende Epithelsprossen entstehen und schliesslich das Epithel an einzelnen Stellen mehrschichtig erscheint.

Die Drüsenwucherung ist hier mit einer sehr beträchtlichen entzündlichen kleinzelligen Infiltration verbunden, welche jedoch, da hier kein Durchbruch der wuchernden Drüsen in die Submucosa stattzufinden scheint, lediglich auf die Schleimhaut sich beschränkt. Je näher man dem Geschwürsrande kommt, um so mehr nehmen die entzündlichen Erscheinungen in der Schleimhaut zu; neben der kleinzelligen Infiltration sieht man reichliche Neubildung jungen Bindegewebes, wodurch das interglanduläre Gewebe dichter wird und zugleich an Ausdehnung zunimmt.

Besonders auffallend zeigt sich diese Reaction von Seiten des interglandulären Bindegewebes am Grunde der Schleimhaut, so dass hier die wuchernden Drüsenschläuche wie compromirt, ja oft völlig atrophisch erscheinen; aber gerade hier sieht man an verschiedenen Stellen schmale Drüsenschläuche, welche die Muscularis mucosae

durchsetzen und sich eine Strecke weit in die Submucosa herein verfolgen lassen. Doch wachsen in dieser die hereingewucherten Drüsen nicht zu grösseren adenomatösen Gebilden oder soliden Epithelhaufen heran, sondern sie kriechen als schmale, drüsenschlauchähnliche Stränge in den Spalträumen des ungemein stark fibrös verdichteten Bindegewebes der Submucosa hin.

Etwa 6—8 mm vor Beginn der eigentlichen Geschwürsfläche fängt die Schleimhaut an sich zu verdünnen, so dass sie nicht mit steilem Rande, sondern meist mehr allmählich gegen den Geschwürsgrund hin abfällt. Diese Verdünnung der Schleimhaut ist durch ungemein reichliche Bildung von schrumpfendem Bindegewebe in derselben begründet, welche überall der Drüsenwucherung unmittelbar zu folgen scheint. Wenigstens kann man sich davon überzeugen, wie ganz allmählich in der Richtung gegen den Geschwürsrand hin die Neubildung von jungem Bindegewebe zwischen den entarteten Drüsen immer mehr überhand nimmt, so dass letztere durch Compression von Seiten des schrumpfenden Gewebes mehr und mehr an Umfang abnehmen und schliesslich nur noch als unregelmässig geformte, schmale, mit niederem Cylinderepithel oder mehr unregelmässig geformten Zellen ausgekleidete Schläuche erscheinen.

An zahlreichen Stellen durchsetzen dieselben die durch interstitielle Bindegewebswucherung stark verdickte Muscularis mucosae und brechen in die Submucosa herein, welche hier ungemein verdichtet ist und so stark narbig geschrumpft, dass Muscularis mucosae und Muscularis einander sehr genähert erscheinen.

Die in der Submucosa wuchernden Krebsschläuche haben ebenfalls ein atrophsisches Ansehen und an vielen ist der drüsige Character nicht mehr zu erkennen. Allein es wuchern dieselben von hier aus auch in die tieferen Magenschichten, zunächst in die Muscularis und dann in die Subserosa herein, und entwickeln sich hier zu langen und ziemlich breiten drüsenähnlichen Schläuchen, welche von sehr schön entwickeltem Cylinderepithel gebildet werden; fast überall schieben sie sich in den von breiten Bindegewebszügen eingenommenen Spalträumen der Muscularis hin und bilden hier ein ausgebreitetes, vielfach anastomosirendes Netzwerk, welches genau den zwischen den Muskelbündeln gelegenen Interstitien, d. i. den Lymphspalten der Muscularis entspricht. Zahlreiche Ausläufer dringen auch in die Subserosa vor.

An einzelnen Stellen des Geschwürsrandes ist die oben geschilderte Wucherung des interglandulären Gewebes in der Schleimhaut so hochgradig, dass eine förmliche Cirrhose derselben entsteht; die etwa auf ein Drittel ihrer normalen Dicke reducirte Schleimhaut besteht zunächst dem Geschwürsgrunde in einer Ausdehnung von un-

gefähr 6—8 mm fast lediglich aus jungem Bindegewebe, in welchem sehr reichliche Neubildung vor Capillaren stattfindet.

Nur ganz zerstreut gewahrt man vereinzelte in die Tiefe dringende Drüsenreste.

Diese bindegewebige Schrumpfung ist aber merkwürdiger Weise an solchen Stellen lediglich auf die Schleimhaut beschränkt, indem die von Bindegewebszügen durchsetzte Muscularis mucosae eher verdickt erscheint, die Submucosa aber fast normales Ansehen zeigt oder ebenfalls, wenn auch nur in geringerem Grade verdickt ist.

Der Geschwürsgrund selbst wird teils von der sehr stark fibrös verdichteten Submucosa, teils von der von mächtigen, derben Bindegewebszügen und teils von frischen, teils atrophischen Krebsschläuchen durchsetzten Muscularis gebildet; an der Oberfläche ist derselbe nur in sehr geringem Grade kleinzellig infiltrirt, vielmehr wird er fast überall von jungem Narbengewebe gebildet.

3) Carcinoma recti eines 53-jährigen Mannes, J. N. 81 b. 1881.

Etwas über 5 cm im Durchmesser haltendes resecirtes Stück der Mastdarmwand, in dessen Mitte sich ein rundlicher, 3—4 cm im Durchmesser haltender, etwas weicher, dunkel grauroter, nicht verschieblicher Tumor mit steilen Rändern 10—11 mm hoch über das Niveau der Schleimhaut erhebt; an der Oberfläche besitzt derselbe ein papilläres Ansehen und ist besonders gegen die Mitte hin vielfach zerklüftet. Auf dem Durschnitt hat die Geschwulst ein blassgraurötliches, in der Mitte und an der Oberfläche etwas hämorrhagisch geflecktes, markiges Ansehen; es durchsetzt dieselbe die Submucosa und in der Mitte reicht sie auch an vielen Stellen mehrere mm weit in die bis zu 7 mm verdickte Muscularis herein. An den Rändern schiebt sich die Geschwulstmasse eine kleine Strecke weit unter die scheinbar normale Schleimhaut hin, so dass letztere von der Geschwulst emporgedrängt wird. Es lässt sich die Schleimhaut noch einige mm weit deutlich von der Geschwulstmasse abgegrenzt verfolgen; dann aber wird die Grenze völlig verwischt und es scheint die Schleimhaut continuirlich in die Geschwulst überzugehen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgenden Befund:

In der dem Tumor benachbarten Schleimhaut haben die Drüsen durchaus normales Verhalten; die Zellen sind meist normal, von glasigem, wasserhellem Ansehen und besitzen einen bei der Tinction mit Alaunkarmin sich dunkel färbendem Kern; zahlreiche Zellen erscheinen wie gequollen und in schleimiger Metamorphose begriffen. Muscularis mucosae normal; die Submucosa ist etwa um das Doppelte verdickt, ziemlich locker, von zahlreichen erweiterten Venen durchsetzt. Muscularis sehr hypertrophisch, sonst normal.

An einem senkrecht durch den Geschwulstrand gelegten Schnitt zeigen etwa die letzten 8–10 unmittelbar vor der Geschwulst gelegenen Drüsenschläuche insofern ein verändertes Ansehen, als die Zellen sehr viel dichter stehen, an Länge etwas zugenommen haben, hingegen beträchtlich schmäler geworden sind; der Kern ist häufig mehr in die Länge gestreckt und nicht selten sieht man in einer Zelle 2 über einander gelagerte Kerne.

Sehr auffallend ist die veränderte Reaction gegen Alaunkarmin; die Zellen nehmen eine sehr zarte, rötlich-gelbe Färbung an, während der Kern dunkelrot erscheint.

Diese Beschaffenheit zeigen die Drüsen also da, wo die Schleimhaut am meisten von dem gegen sie herandrängenden Tumor emporgehoben wird. Unmittelbar an der Geschwulstgrenze, wo die Schleimhaut scheinbar völlig in der Geschwulst untergeht, gewahrt man nur an wenigen Schnitten mehrfach ausgebuchtete, drüsige Gebilde, welche als veränderte ursprüngliche Drüsen der Schleimhaut zu erkennen sind; an den meisten Schnitten folgen sofort vielfach verzweigte, acinöse Krebskörper, deren Wand mit einem ungemein stark wuchernden Cylinderepithel besetzt ist und von welchen man nicht mehr mit Bestimmtheit aussagen kann, ob sie degenerirte Drüsen, oder in die Schleimhaut hereingewucherte Geschwulstmassen darstellen, zumal da sie mit den tieferen krebsigen Wucherungen in unmittelbarem Zusammenhange stehen.

Allein etwa 2 mm weiter vom Geschwulstrande entfernt stösst man auf mehrere in ihrem ganzen Verlaufe entartete Drüsen, welche noch deutlich als solche zu erkennen sind, indem sie frei an der Oberfläche münden. Es stellen dieselben senkrecht zur Geschwulstoberfläche stehende Schläuche dar mit wellig ausgebuchteter Wand, welche ebenfalls mit in starker Proliferation begriffenem Cylinderepithel besetzt ist, so dass die einzelnen Zellen sich gegenseitig über die Oberfläche hervordrängen und das Epithel an vielen Stellen oft in grösserer Ausdehnung mehrschichtig erscheint.

Unmittelbar daneben finden sich mehrere noch sehr schön erhaltene Drüsenschläuche mit einfacher epithelialer Auskleidung; das Epithel ist durchaus einschichtig und sehr regelmässig neben einander angeordnet, nur die Tinction lässt jene oben geschilderte Veränderung erkennen; auch sind die Drüsen etwas länger und schmäler.

Eine dieser Drüsen nun zeigt an ihrem unteren Ende krebsige Entartung und es ist die ganze Drüse von ihrer Mündung an bis tief herein in die krebsige Wucherung in der Continuität getroffen, so dass man an diesem einzigen Präparate die Histogenese so klar vor Augen hat, wie an einer im Sinne der Thiersch-Waldeyer'schen

Theorie von der epithelialen Genese des Carcinoms angefertigten schematischen Zeichnung.

Man sieht an dieser Drüse, welche mit einer daneben liegenden, kaum veränderten Drüse einen gemeinschaftlichen Ausführungsgang besitzt, zunächst nach verschiedener Richtung hin, meist aber schräg nach abwärts oder horizontal verlaufende, blindsackähnliche Ausstülpungen und nach unten zu, 0,45 mm von der Mündung entfernt, teilt sie sich gabelig in zwei Schläuche, welche in einem Winkel von etwa 45⁰ divergiren.

Während der eine dieser beiden Ausläufer nur ganz kleine blindsackähnliche Ausbuchtungen zeigt, geht hingegen der andere direct in die Krebsmasse über.

Bereits eine beträchtliche Strecke vor der gabeligen Teilung nehmen die Zellen des Drüsenschlauches auffallend an Länge zu, während ihr Breitendurchmesser beträchtlich abnimmmt; sie besitzen einen grundständigen, sehr langen und schmalen Kern, mitunter auch zwei Kerne, und stehen ausserordentlich dicht; doch ist die Epithellage noch einschichtig, wenn auch stellenweise Zellen durch die wuchernden Nachbarzellen aus der Reihe emporgedrängt werden. Das gleiche Verhalten zeigen die Epithelien des einen Teilungsastes.

Im anderen Teilungsaste aber zeigt sich Folgendes: Auf der einen Seite des Drüsenschlauches bleibt die Epithelschicht noch eine Strecke von etwa 0,18 mm einschichtig: doch gewahrt man schon hier, wie da und dort einzelne Zellen von der Drüsenwand abgehoben und aus der Reihe hervorgedrängt werden; solche Zellen haben oft eine unregelmässige, birnförmige Gestalt und einen vergrösserten Kern.

Uebrigens zeigen auch die übrigen Zellen bereits deutliche Formveränderungen, welche sich insbesondere durch eine Grössenzunahme der Kerne im Verhältniss zum Zellenleib kundgibt; häufig hat eine Zelle auch 2 Kerne, ausserdem tritt die veränderte Reaction gegen Alaunkarmin in prägnanter Weise hervor.

Verfolgt man diese Stelle weiter nach abwärts, so sieht man, wie immer mehr Zellen über das Niveau emporgedrängt werden, so dass nun das Epithel unregelmässig geschichtet erscheint, indem bald zwei bald mehr Zellenreihen ohne bestimmte Anordnung über einander gelagert sind. Während die unterste Zellenlage die cylindrische Form mehr oder weniger deutlich beibehält, zeigen die Zellen der oberen Lagen sehr mannigfaltige, unregelmässige Formen; sie sind bald langgestreckt und schmal mit langem bandförmigem Kern, bald birnförmig oder unregelmässig polygonal mit sehr grossem, rundem, oder ovalem Kern, welcher stets 2—3, ja häufig sogar 4 sehr deut-

liche Kernkörperchen besitzt; sehr häufig findet man in einer Zelle 2 Kerne.

Die Wucherung des Epithels scheint nicht an allen Punkten gleich stark vor sich zu gehen; denn an vielen Stellen bilden sich über das Niveau hervorragende Knospen und Sprossen, welche durch weitere Zellenvermehrung schliesslich oben wieder zusammenwachsen, so dass auf diese Weise kleine rundliche Höhlen in der Epithelschichte selbst entstehen.

Diese Wucherung des Drüsenepithels ist zunächst weniger von einer Verengerung des Drüsenlumens, als vielmehr von einer Erweiterung der Membrana propria begleitet, welche sich von der Stelle an, wo die Epithelwucherung beginnt noch etwa 0,2 mm weit ziemlich deutlich verfolgen lässt. Noch weiter nach unten zu aber scheint das immer mächtiger wuchernde Epithel letztere zu durchbrechen und zugleich geht der Charakter eines einfachen tubulösen Drüsenschlauches verloren.

Continuirlich geht das in starker Proliferation begriffene Epithel der Drüsenwand in eine breite und über 1 mm weit in die Tiefe greifende atypische Wucherung über, welche zum Teil noch adenomatösen Character trägt. Es repräsentirt sich dieselbe wie ein Conglomerat unregelmässig verzweigter drüsenschlauchähnlicher Gebilde, jedoch ist an vielen Stellen dieses Gepräge völlig verwischt, indem einerseits die nur aus cylinderförmigen Zellen bestehenden Wandungen der einzelnen Schläuche unter einander verschmelzen, anderseits aber das wuchernde Epithel auch in das Lumen der Schläuche selbst herein Sprossen treibt und mehrschichtig wird. An solchen Stellen platten sich die Zellen gegen einander ab und verlieren ihre regelmässige cylindrische Form. Auf dem Durchschnitte durch die gewucherte Partie sieht man daher zahlreiche mit Cylinderepithel ausgekleidete Hohlräume von runder, ovaler oder mehr langgestreckter Form, welche von mehr oder weniger umfänglichen, soliden Zellenmassen unmittelbar begrenzt werden.

Während also an der einen Wand des entarteten Drüsenschlauches das Epithel ganz allmählich in die krebsige Wucherung übergeht, wird es dagegen an der gegenüberliegenden Wand fast plötzlich mehrschichtig und geht rasch in jene unregelmässige, krebsige, Wucherung über, welche ihrerseits, wie sich an den aufeinander folgenden Schnitten erkennen lässt, mit den tiefer gelegenen Geschwulstmassen in directem Zusammenhang steht.

An anderen Stellen des Grenzgebietes zwischen normaler Schleimhaut und dem Tumor sieht man Drüsen, deren Epithel in der ganzen Ausdehnung des Drüsenschlauches bereits mehrschichtig geworden ist, und deren untere Enden mehrfach verzweigt direct in eine

zusammenhängende Wucherung von adenomatösem Character übergehen. Fast der ganze Tumor scheint übrigens noch von der entarteten Schleimhaut überkleidet zu sein; jedoch sind fast an allen Stellen die Drüsen in ganzer Ausdehnung so hochgradig entartet, dass sie nur an ihrer topographischen Anordnung und den senkrecht zur Oberfläche gerichteten Ausführungsgängen zu erkennen sind. Das oberflächliche Epithel des interglandulären Gewebes ist fast überall abgestossen, nicht allein an der Oberfläche des Tumors, sondern auch an den meisten Stellen der benachbarten noch unveränderten Schleimhaut.

In der Umgebung der wuchernden Drüsen findet man überall sehr dichte kleinzellige Infiltration, doch keine Bindegewebsneubildung. Die Muscularis mucosae, welche sich durch ihre intensiv gelbrötliche Farbe deutlich erkennen lässt, ist an der Grenze der Geschwulst, wo sich die Geschwulstmassen unter die noch unveränderte Schleimhaut hinschieben und dieselbe empordrängen, noch gut erhalten, obwohl auch hier ihre Faserzüge durch reichliche Einlagerung von kleinen Rundzellen sehr stark auseinander gedrängt werden.

Da, wo die eigentliche Entartung der Schleimhaut beginnt, wird die Muscularis mucosae zunächt von den in der Tiefe wuchernden Drüsen nach abwärts gedrängt, löst sich aber sehr bald in der ungemein starken kleinzelligen Infiltration völlig auf, so dass man nur an vereinzelten Stellen zerstreute Faserzüge derselben, welche sich an ihrer Färbung deutlich erkennen lassen, wahrnimmt.

Die primär von der Schleimhaut ausgehende Wucherung zeigt im ganzen Bereiche des Tumors überall noch deutlich adenomatösen Character, wie derselbe oben ausführlich geschildert wurde, wenn er auch mitunter durch das Mehrschichtigwerden des Epithels und durch die Verschmelzung der Wandungen verschiedener Schläuche etwas alterirt wird. An den meisten Stellen der Geschwulst erhält sich dieses Ansehen auch in die tieferen Schichten herein und nur die untersten an die Muscularis heranreichenden Teile des Tumors gehen allmählich in solide Epithelmassen über.

An einzelnen Stellen aber verliert die Geschwulst sehr rasch ihren adenomatösen Character; die Wucherung schreitet in Form von soliden Epithelmassen fort, welche in Form von breiten, vielfach unter einander anastomosirenden, unregelmässig geformten Strängen in die Tiefe dringen, so dass man auf dem Durchschnitt ein förmliches, von soliden Epithelmassen gebildetes Maschenwerk erhält, welches scheinbar mit Zellen ausgefüllte Hohlräume umschliesst. Doch lässt sich an einer Schnittserie mit Leichtigkeit erkennen, dass letztere nichts als in querer Richtung getroffene Züge des ausserordentlich stark

kleinzellig infiltrirten submukösen Bindegewebes sind, welche von dem wuchernden Epitel förmlich umsponnen und eingeschlossen werden.

Ueberhaupt ist im Bereiche der Geschwulst die entzündliche Infiltration ungewöhnlich stark und reicht überall unmittelbar bis an die epithelialen Massen heran. Doch lässt sich nirgends auch nur eine Spur von Uebergangsformen unter den Zellen des Granulationsgewebes und des kleinzelligen Infiltrates zu epithelialen Elementen finden; überall sind letztere in scharfer Linie abgegrenzt, ja am gehärteten Präparat entstehen, wohl in Folge ganz geringfügiger Schrumpfung, meistens zwischen den epithelialen Massen und dem entzündlich infiltrirten Gewebe der Submucosa kleine Spalträume, welche die Grenze um so schärfer markiren. Eine Neubildung von Bindegewebe ist in der Submucosa fast nirgends anzutreffen, nur an einzelnen Stellen sieht man verdichtete Bindegewebszüge und auch in der nächsten Umgebung der Geschwulst ist das Gewebe nur unbedeutend verdichtet; hingegen scheint an vielen Stellen eine Verkäsung des kleinzelligen Infiltrates einzutreten, besonders an solchen Stellen, wo die wuchernden Epithelmassen kleinere oder grössere Partien des infiltrirten Gewebes fast völlig umwuchern und dadurch die Nahrungszufuhr behindern; an solchen Stellen tritt an den Zellen keine Kernfärbung mehr ein und man findet reichlichen Detritus unter die Zellen eingelagert.

An der Muscularis lässt sich auch mikroskopisch ausser der Hypertrophie keine wesentliche Veränderung nachweisen; nur hie und da ist das interstitielle Gewebe etwas verdickt und entzündlich infiltrirt.

4) Carcinoma recti einer 47-jährigen Frau. J. N. 48. 1881.

Resecirtes Stück des Mastdarms, aufgeschnitten 5—6 cm hoch und 7 cm breit. An der Oberfläche befindet sich ein durchschnittlich 3 cm im Durchmesser haltendes Geschwür mit ziemlich glattem, schwieligem Grunde und unregelmässig ausgebuchtetem, wulstigem, meist steil abfallendem Schleimhautrande, welcher an einzelnen Stellen sich zu einem 6—8 mm hohen Wall über den Geschwürsgrund erhebt. An einem senkrecht gelegten Schnitt erscheint die normale äussere Zone der Schleimhaut deutlich verdünnt, wie atrophisch; etwa $^1/_2$—1 cm vor dem Geschwürsrand wird dieselbe allmählich dicker und zugleich von einer ziemlich weichen, blass grauroten Geschwulstmasse emporgedrängt, in welche sie auf der Höhe des Geschwürswalles ohne Grenze continuirlich übergeht. Von jener Geschwulstmasse zeigt sich die ganze Submucosa um den Geschwürsrand herum in einer peripheren Ausdehnung von etwa 1 cm durchsetzt und es dringt dieselbe in Form von weisslichen Streifen auch in die Spalt-

räume der Muscularis herein. Der Geschwürsgrund wird an den meisten Stellen von der Muscularis gebildet, nur gegen die Peripherie hin ist noch von Geschwulstmassen durchsetztes submuköses Bindegewebe vorhanden. Das Gewebe der Muscularis zeigt sich im Geschwürsgrund sehr stark fibrös verdichtet und sehnig glänzend, an einzelnen Stellen hat es den Anschein als wäre sie völlig von Narbengewebe ersetzt. Dazwischen befinden sich wieder weichere, ganz blass graurötliche Stellen, welche aus Geschwulstmassen bestehen. In dem periproctitischen Zellgewebe befinden sich mehrere fast erbsengrosse Geschwulstknötchen, welche in der Peripherie von ausstrahlendem Narbengewebe begrenzt werden. Eine etwa kleinkirschkerngrosse Lymphdrüse ist ziemlich derb, auf dem Durchschnitt aus blass graurötlichem, weicherem und sehnig glänzendem, derbem Gewebe bestehend.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich, dass die Drüsen der schon makroskopisch deutlich atrophischen Schleimhaut sowohl an Zahl als auch an Umfang sehr auffallend reducirt sind. Das interglanduläre Gewebe ist beträchtlich vermehrt, so dass die Drüsen grössere Abstände unter einander haben; zugleich erreichen sie meist nur die Hälfte der durchschnittlichen Länge von normalen Rectaldrüsen; hingegen sind sie fast alle leicht erweitert, manche sind selbst stark bauchig aufgetrieben und häufig sieht man, besonders gegen den Fundus zu, kleine blindsackähnliche Ausstülpungen oder ein Umbiegen des Drüsenendes.

Muscularis mucosae und Muscularis sind deutlich hypertrophisch und ihre Spalträume durch junges Bindegewebe und kleinzellige Infiltration wesentlich erweitert. Das Gewebe der Submucosa ist ebenfalls verdichtet, etwas kleinzellig infiltrirt und von zahlreichen erweiterten Venenstämmchen durchzogen.

Etwa 6 mm vor dem Geschwürsrande beginnend stehen die Drüsen dichter und werden schmäler, nehmen aber ziemlich rasch so bedeutend an Länge zu, dass sie die vorhergehenden Drüsenschläuche um das Vierfache und darüber übertreffen.

Diese das normale Längenmass bedeutend überschreitenden Drüsen zeigen zunächst keine wesentlichen Formveränderungen, höchstens ist an einzelnen der Hals etwas trichterförmig erweitert oder es finden sich gegen den Fundus hin kleine blindsackähnliche, oder mehr diffuse Ausbuchtungen. Hingegen zeigt das Epithel, obwohl es überall sehr gleichmässig und einschichtig ist, jene veränderte Reaction gegen Alaunkarmin, indem der Zellenleib der Epithelien einen bräunlich-roten Ton annimmt. Nähert man sich aber dem Geschwürsrande um einige mm, so sieht man, wie diese verlängerten Drüsen besonders gegen den Fundus zu zahlreiche Sprossen treiben, welche

die Muscularis mucosae sofort durchbrechen; zugleich ist das Drüsenepithel in lebhafter Vermehrung begriffen; an sehr zahlreichen Stellen der Drüsenwand bilden sich knospenähnliche, in das Lumen der Drüse hereinragende Auswüchse, welche dadurch entstehen, dass die lebhaft wuchernden, aber in ihrer räumlichen Ausdehnung beschränkten Epithelien sich gegenseitig über das ursprüngliche Niveau des Epithelbelags hervordrängen. Auf die gleiche Weise wird mitunter das Epithel grössere Strecken weit mehrschichtig.

Nachdem die entarteten Drüsenschläuche die Muscularis mucosae durchbrochen haben, bilden sie sogleich zahlreiche, vielfach ausgebuchtete Verzweigungen von ganz exquisit drüsenähnlichem Character, welche vielfach unter einander in Verbindung treten, und mit ausserordentlich schönem, hohem Cylinderepithel ausgekleidet sind, welches an vielen Stellen in das Lumen der Schläuche herein knospenförmige Sprossen treibt; in manchen dieser drüsenschlauchähnlichen Gebilde befindet sich körniger Detritus, wahrscheinlich Ueberreste von abgestossenen Epithelien, in einzelnen auch eine glasige, schleimähnliche Masse.

Diese adenomatösen Wucherungen durchsetzen die ganze Submucosa, deren Bindegewebe hier sehr stark verdichtet erscheint und in breiten Faserzügen von fibrösem Character die wuchernden Epithelschläuche umzieht; kleinzellige Infiltration ist nur in der Peripherie der Geschwulst vorhanden und zwar erstreckt sie sich hier auf die Submucosa und Muscularis, in letzterer bis etwa 2 cm weit.

Schon bevor die Epithelschläuche an die Muscularis herankommen, werden sie bedeutend schmäler, das schöne Cylinderepithel derselben wird niedriger und unansehnlicher, während hingegen die Züge des bindegewebigen Stromas immer mehr an Mächtigkeit zunehmen; schliesslich aber gehen die adenomatösen Wucherungen in sehr schmale mit ziemlich niederem, unregelmässig geformtem Cylinderepithel ausgekleidete Schläuche, oder selbst in ganz schmale und dünne solide Epithelstränge über, welche sich in die erweiterten Spalträume der Muscularis hereindrängen, deren interstitielles Bindegewebe ebenfalls vermehrt und sehr verdichtet ist.

An einzelnen Stellen wuchern übrigens auch breite, mit hohem Cylinderepithel ausgekleidete Schläuche in die Muscularis herein. Insbesondere zeigt sich im Geschwürsgrund, welcher von der oberen Schichte der Muscularis gebildet wird, letztere ganz durchsetzt von meist ziemlich umfangreichen solchen drüsenschlauchähnlichen Wucherungen, welche, entsprechend den Spalträumen zwischen den einzelnen Muskelbündeln, senkrecht in die Tiefe dringen und an einzelnen Stellen sich auch in die untere Muskellage und in das periproctitische Zellgewebe hereinschieben.

Jene strahligen, derben, bei der makroskopischen Beschreibung des Tumors bereits erwähnten Knoten im periproctitischen Zellgewebe bestehen ebenfalls aus meist ganz atrophischen Epithelschläuchen, welche in ein sehr derbes, dichtes Bindegewebslager eingeschlossen sind.

Von Interesse ist es, dass an einem der Schnitte durch den Geschwürsgrund in dem Lumen eines querdurchschnittenen, im periproctitischen Zellgewebe gelegenen Venenstämmchens deutliche Cylinderepithelien sich vorfinden; und zwar befinden sich 3 nur aus wenigen, dicht zusammenhängenden Zellen bestehende Gruppen frei im Lumen des Gefässes, während etwa 6—8 Zellen in einer zusammenhängenden Reihe einen Teil der Intima als einschichtiger Epithelbelag, unter welchem sehr deutlich das unversehrte Endothel wahrzunehmen ist, überkleidet. Vielleicht liegt hier das Ende eines krebsigen Thrombus vor.

Die infiltrirte Lymphdrüse entspricht völlig dem Typus des primären Erkrankungsheerdes im Mastdarm. Von der normalen Drüsensubstanz ist nichts mehr zu sehen; dieselbe ist völlig in mehr oder weniger dichtes Bindegewebe umgewandelt, in welches sehr schön entwickelte, aus hohem Cylinderepithel bestehende drüsenähnliche Epithelschläuche eingelagert sind, welche ein vielfach anastomosirendes Netzwerk darstellen. An einzelnen Stellen ist die Bindegewebsneubildung sehr mächtig und die Epithelschläuche erscheinen dann, gerade wie bei der primären Wucherung im Rectum, atrophisch und gehen schliesslich in schmale, solide Epithelstränge über.

Ein Uebergang von den derben Bindegewebszügen zu Epithelsträngen ist nirgends nachzuweisen.

5) Carcinoma recti einer 57-jährigen Frau; (aus der Geschwulstsammlung von Herrn Professor Thiersch).

Resecirtes Stück des Rectum, 7 cm lang und aufgeschnitten etwa 8 cm breit, aussen reichlich von Fettgewebe umgeben. An der Innenfläche befindet sich ein durchschnittlich 5 cm im Durchmesser haltendes, ziemlich tiefes Geschwür mit wallartig aufgeworfenem Schleimhautrande; der Geschwürsgrund ist ziemlich glatt, die dem Geschwür benachbarte Schleimhaut von normalem Ansehen.

Auf dem Durchschnitt zeigt sich die Schleimhaut nahe dem Geschwürsrande deutlich verdickt und geht continuirlich in Geschwulstmassen über, durch welche sie wallartig emporgedrängt wird. Die Geschwulstmassen durchsetzen, gegen die Peripherie hin ziemlich scharf abgegrenzt, von der verdickten und emporgedrängten Schleimhaut aus die Submucosa, die Muscularis in ihrer ganzen Dicke und dringen noch 1—2 cm tief in das periproctitische Zellgewebe herein. Es besitzen dieselben eine exquisit alveoläre Structur und die einzel-

nen Alveolen sind mit einer, auch am gehärteten Präparate deutlich glasig durchscheinenden Masse ausgefüllt.

Das Gewebe des Geschwürsgrundes wird fast durchaus von solchen Geschwulstmassen gebildet, nur sind dieselben von breiteren, derberen Bindegewebszügen durchsetzt.

Die Muscularis in der Umgebung des krebsigen Geschwürs ist bis zu 6 mm verdickt.

Diese Geschwulst gleicht in ihrem histologischen Bau im Wesentlichen sehr dem soeben beschriebenen Falle von Carcinoma recti.

An einem senkrecht geführten Schnitte sieht man, wie die Drüsen gegen den Geschwürsrand zu allmählich länger werden und einzelne derselben ganz kleine Seitensprossen treiben. Dann folgen in ihrem Lumen sehr stark erweiterte Drüsen, welche zahlreiche seitliche Ausbuchtungen besitzen und deren Epithel die schon so oft erwähnten Veränderungen zeigt. Bald aber begegnet man Drüsen, welche, ebenfalls im Breitendurchmesser ausserordentlich stark erweitert und mit seitlichen Ausbuchtungen versehen, die Muscularis mucosae durchsetzende und in die Tiefe dringende Sprossen treiben; von einzelnen gehen schon in der Mitte des Drüsenschlauches oder noch höher oben zahlreiche parallel verlaufende Ausläufer ab, welche seitlich leichte Ausbuchtungen besitzen und in einem geschlossenen Bündel durch die Muscularis mucosae hindurch in die Submucosa hereinbrechen, wo sie sich alsbald büschelförmig ausbreiten und wiederum zahlreiche grössere und kleinere Ausbuchtungen und Sprossen treiben, welche unter einander vielfach anastomisiren und mit den durchgebrochenen Ausläufern entfernterer Drüsen in Verbindung treten.

Diese Wucherungen stehen, wie sich an Schnittserien leicht constatiren lässt, mit den tiefer gelegenen, die Muscularis durchsetzenden und sich bis in das periproctitische Zellgewebe erstreckenden, sehr umfangreichen adenomatösen Wucherungen in directem Zusammenhang.

Schon die ersten Ausläufer der entarteten Drüsen aber enthalten, abweichend von der vorhin beschriebenen Geschwulst, eine glasige, offenbar schleimige Masse, in welcher bisweilen verkümmerte Epithelzellen und Zellenkerne suspendirt sind; an dem in Alkohol gehärteten Präparate ist dieser glasige Inhalt stets von einzelnen etwas dunkleren Streifen unregelmässig durchzogen und bleibt bei der Tinction fast völlig farblos. Kurz, er lässt sich durch nichts von der schleimigen Masse unterscheiden, welche nicht selten in dilatirten, aber sonst normalen Schleimdrüsen des Rectum und des Magens sich vorfindet. In den tiefer gelegenen adenomatösen Wucherungen ist dieser glasige Schleim so reichlich enthalten, dass dieselben auf

dem Durchschnitt wie grosse, mit Cylinderepithel ausgekleidete und mit jener Masse angefüllte, unregelmässig gestaltete, cystische Hohlräume erscheinen; dabei fehlt bei sehr starker Ausdehnung derselben nicht selten an einer grösseren Strecke der Wand der Epithelbesatz und häufig findet man eine sehr beträchtliche Abplattung des Epithels.

Die kleinzellige entzündliche Infiltration ist bei dieser Geschwulst überall ungemein gering; hingegen ist das Bindegewebe der Submucosa und der Spalträume der Muscularis überall da, wo die drüsenähnlichen Massen hereingewuchert sind, stark vermehrt und verdichtet, so dass die einzelnen Schläuche und cystischen Hohlräume stets von breiten, ziemlich derben Bindegewebszügen umgeben werden.

Im Geschwürsgrunde zeigt sich ganz die nämliche Structur, nur erscheinen die adenomatösen Wucherungen in den oberen, der Geschwürsfläche zugekehrten Partien etwas unansehnlicher, während hingegen das Bindegewebslager noch mächtiger entwickelt ist.

6) Carcinoma recti einer 58-jährigen Frau; Recidiv der vorigen Geschwulst, aufgetreten 1 Jahr nach der Operation; (aus der Geschwulstsammlung von Herrn Prof. Thiersch).

Die Geschwulst gleicht sehr dem soeben beschriebenen primären Tumor, jedoch umfasst dieselbe ein viel grösseres Stück des Mastdarms und reicht hart bis an die äussere Haut der Analöffnung heran; es wird das untere Ende des Mastdarms von einem am aufgeschnittenen Präparate etwa 6—7 cm im Durchmesser haltenden, fast die ganze Mastdarmwand umfassenden Geschwür mit etwas fetziger Oberfläche eingenommen, welches, wie bei der primären Geschwulst, von einem stark aufgeworfenen Schleimhautrand wallartig begrenzt wird.

Auf dem senkrechten Durchschnitt zeigt die Geschwulst ebenfalls das gleiche Verhalten. Direct von der verdickten Schleimhaut des Geschwürsrandes aus geht eine krebsige Wucherung in die Tiefe, welche ebenfalls sämmtliche Schichten der Darmwand durchsetzt, tief bis in das periproctitische Zellgewebe eindringt und fast den ganzen Geschwürsgrund einnimmt; nur ist hier die Geschwulstmasse wieder von derberen Bindegewebszügen durchsetzt.

Von einer von der ersten Operation herrührenden Narbe ist nichts wahrzunehmen, es scheint dieselbe völlig in der krebsigen Wucherung untergegangen zu sein.

Mikroskopisch zeigt die Geschwulst in allen Stücken durchaus das gleiche Verhalten, wie der primäre Tumor.

Von hohem Interesse ist es aber, dass auch hier, bei der recidivirenden Geschwulst, die Wucherung wiederum von den Drüsen der Schleimhaut ganz in der gleichen Weise erfolgte; es entwickelte sich

also das Recidiv nicht etwa von in der Tiefe zurückgebliebenen Geschwulstelementen, sondern durch neue Entartung ursprünglich normaler Drüsen.

Vergleicht man nun die hier untersuchten Carcinome des Magens und des Masdarms bezüglich des Ursprungs der epithelialen Wucherungen, so ergibt sich, dass dieselben in allen 6 Fällen in ganz exquisiter Weise ihren Ausgang von den Drüsen der Schleimhaut nehmen; überall beobachtet man zuerst eine sehr ausgesprochene Proliferation des Drüsenepithels, welche zunächst stets eine adenomatöse Entartung der Schleimhautdrüsen zur Folge hat.

Bald aber durchbrechen die entarteten Drüsen die Muscularis mucosae und es wuchern nun die neugebildeten epithelialen Massen in die tieferen Schichten des Magens oder des Rectums herein. Dabei zeigt sich, dass im weiteren Verlaufe der drüsenähnliche Character der krebsigen Wucherungen bald schon nach kurzer Zeit verloren geht und die weitere Wucherung in der Form von soliden Epithelmassen erfolgt, wie bei Fall 1 und 3.

Es kann aber auch der drüsenähnliche oder adenomatöse Character der Neubildung sehr lange Zeit, ja selbst während des ganzen Prozesses, mehr oder weniger deutlich erhalten bleiben, so dass sogar in den secundär erkrankten Lymphdrüsen (Fall 4) die krebsige Infiltration einen ausgesprochen adenomatösen Charakter tragen kann; fast stets findet man dabei allerdings an einzelnen Stellen Uebergänge zu soliden Epithelwucherungen.

Macht man daher, wie dies Ziegler in seinem Lehrbuche tut, zwischen Carcinom und Adenom einen durchgreifenden Unterschied, so lassen sich von den oben beschriebenen Fällen allerdings nur zwei, nämlich der erste Fall von Carcinoma ventriculi und das zuerst geschilderte Carcinoma recti als echte Carcinoma erklären, während die übrigen Fälle nach der mikroskopischen Untersuchung mehr oder weniger den Character reiner Adenome besässen.

Gleichwohl aber tragen sämmtliche Fälle, sowohl nach ihrem äusseren anatomischen Verhalten, als auch nach ihrem klinischen Verlaufe in so exquisiter Weise den Character des Carcinoms, dass man denselben weder vom pathologisch-anatomischen, noch vom klinischen Standpunkte aus in Abrede stellen könnte; und in der Tat wurde auch bei allen Fällen *intra vitam* die klinische Diagnose auf Carcinom gestellt.

Wollte man daher für solche Fälle den Begriff des Adenoms als einen von dem des Carcinoms durchaus verschiedenen aufrecht erhalten, so dürfte sowohl für den pathologischen Anatomen, als auch für den Kliniker es eine schwierige Aufgabe sein, die Diagnose Car-

cinom zu stellen, ohne vorher die ganze Geschwulst, besonders in ihren tieferen Teilen, mikroskopisch untersucht zu haben, indem ja oft erst hier die drüsenähnliche Wucherung in eine in der Form von soliden Epithelmassen fortschreitende Wucherung übergeht.

Aber auch nach dem mikroskopischen Befunde wird sich eine strenge Trennung zwischen Adenom und Carcinom schwer durchführen lassen und wird dieselbe stets als eine unnatürliche und wenig zweckmässige erscheinen, indem jedes von den Schleimhautdrüsen des Verdauungstractus ausgehende Carcinom, sowohl nach den oben mitgeteilten Untersuchungen, als auch nach einer ganzen Reihe anderer Fälle, welche ich erst später mitzuteilen gedenke, stets mit einer adenomatösen Wucherung der Drüsen beginnt, wobei der adenomatöse Character allerdings bald früher, bald später sich verlieren, bald aber während des ganzen Verlaufes und auch in den entfernteren Metastasen sich erhalten kann.

Der Begriff des Carcinoms ist daher meines Erachtens für alle jene epithelialen Geschwülste aufrecht zu erhalten, bei welchen die neugebildeten epithelialen Massen, sei es nun in der Form solider Epithelstränge und Epithelzapfen, sei es in der Form drüsenschlauchähnlicher Gebilde, die normalen Grenzen des Epithels überschreiten, schrankenlos in die Nachbargewebe hereinwuchern und die Neigung zur Metastasenbildung zeigen.

Denn wenn man solche Fälle, welche stets in typischster Weise unter dem klinischem Bilde des Carcinoms verlaufen, von letzterem strenge sondern und sie als Adenome bezeichnen wollte, so würde der klinische Begriff des Carcinoms völlig hinfällig, ja es müsste sogar die wirklich krebsige Erkrankung des Magens und des Mastdarms als eine ziemlich seltene Erkrankungsform betrachtet werden, indem eben jener drüsenähnliche Character der Neubildung sehr oft längere Zeit oder selbst während des ganzen Verlaufes sich erhält.

Will man aber gleichwohl Adenom und Carcinom als verschiedene Geschwulstformen betrachten, so lässt sich immerhin dieser Unterschied jedenfalls nur in rein histologischem, nicht aber in klinischem und noch weniger in histogenetischem Sinne durchführen.

Da es mir nun aber bei der vorliegenden Arbeit vor Allem darum zu tun war, die Carcinome des Magens und des Darmes auf ihre histogenetische Entwicklung hin zu untersuchen, insbesondere ob sich dieselben durch Wucherung des Drüsenepithels des reifen, vollendeten Gewebes entwickeln könnten, so halte ich es entschieden für berechtigt, auch die 4 übrigen Geschwülste, deren mikroskopische Untersuchung mehr oder weniger den Character des reinen Adenoms ergab, bei der Entscheidung dieser Frage zu verwerten.

Besonders gilt diess für den zweiten Fall von Carcinoma ven-

triculi, welcher bezüglich des Characters der epithelialen Wucherung fast vollständig dem von mir beschriebenen Magencarcinom gleicht, welches sich secundär in einem chronischen Geschwür entwickelt hatte; die krebsige Natur des letzteren steht aber nach der Beschaffenheit der zahlreichen Metastasen in der Leber, welche lediglich aus soliden Epithelmassen bestehen, ausser aller Frage.

Durch die mikroskopische Untersuchung konnte nun für sämmtliche oben beschriebenen Fälle constatirt werden, dass sich die Geschwulst durch Wucherung der Schleimhautdrüsen entwickelte; denn es wurde in jedem Falle nicht allein eine sehr auffallende Proliferation der Drüsen in der Nachbarschaft des Tumors beobachtet, sondern es konnte auch jedesmal ein directer Zusammenhang der wuchernden Drüsen mit den tiefer gelegenen Geschwulstmassen nachgewiesen werden.

Solche Beziehungen zwischen den Drüsen der Schleimhaut und den Geschwulstmassen stehen aber zu der Annahme, dass sich letztere aus einem embryonalen Keime entwickelt hätten, in directem Widerspruch.

Denn eine Geschwulst von embryonaler Anlage kann doch nur da ihren Ursprung nehmen, wo ursprünglich der embryonale Keim gelegen hatte; dieser würde aber wohl in den meisten Fällen in der Submucosa oder in den tieferen Schichten des Darmkanals seinen Sitz haben, wenn er seine Persistenz einer fehlerhaften Abschnürung während jener fötalen Entwicklungsperiode verdankte, in welcher die Bildung der Drüsen des Darmtractus oder die Vereinigung des Ektoderms mit dem Entoderm an der Analöffnung erfolgt.

Gelangt aber ein in der Submucosa oder noch tiefer gelegener Geschwulstkeim zur weiteren Entwicklung, so wird er, wenn das Wachstum in der Form eines Geschwulstknotens vor sich geht, schliesslich die Schleimhaut wohl empordrängen, aber niemals würde ein continuirlicher Uebergang entarteter Schleimhautdrüsen stattfinden.

Das Nämliche gilt aber für den Fall, wenn der Geschwulstkeim sich in der Form von einzelnen, mehr oder weniger anastomosirenden Zellschläuchen und Zellsträngen, welche, wie beim Scirrhus, in die Lymphspalten der Gewebe eindringen, entwickelt; denn wenn selbst jene Epithelschläuche embryonaler Abstammung auch in die Schleimhaut hereinwucherten, so dürfte man doch in letzterer keine in Wucherung begriffenen Drüsen finden, welche mit denselben im unmittelbaren Zusammenhange stehen.

Nun könnte man allerdings vielleicht einwenden, dass die Geschwulstmassen eben den Drüsenschlauch selbst, das heisst dessen Membrana propria, durchbrochen hätten, und darum gewänne es nun

den Anschein, als sei die Wucherung primär von den Drüsen ausgegangen.

Allein auch dieser Einwand fällt hinweg, wenn man bedenkt, dass der Uebergang von den wuchernden Drüsen in die Geschwulstmassen ein ganz allmählicher ist und dass die mit den Schleimhautdrüsen continuirlich zusammenhängenden Wucherungen stets einen unverkennbar, oft sogar längere Zeit bestehenden, drüsenähnlichen Character zeigen, selbst wenn die eigentliche Geschwulst aus soliden Epithelmassen besteht. Denn es ist sowohl eine klinische als auch anatomische Thatsache, dass wohl ein Adenom in Carcinom übergehen kann, während der umgekehrte Entwicklungsgang noch niemals beobachtet wurde.

Hatte aber der abgeschnürte embryonale Zellenkeim in der Schleimhaut selbst gelegen, so gilt durchaus das Nämliche; auch dann dürfte man niemals einen directen Zusammenhang mit den Schleimhautdrüsen nachweisen können und stets bliebe der ganz allmähliche Uebergang von weniger entarteten Drüsen zu stärker proliferirenden und solchen, welche die Muscularis mucosae durchbrechen, völlig unverständlich.

Wollte man daher die bei der mikroskopischen Untersuchung gewonnenen Resultate mit der Lehre von der embryonalen Geschwulstanlage vereinbaren, so müsste man annehmen, dass die embryonalen Zellen innerhalb des Drüsenepithels selbst, also als überschüssiges Zellmaterial, gelegen hatten.

Allein schon bei einem mehrschichtigen Epithel, wie z. B. dem der äusseren Haut, dürfte ein in dieser Weise gelagerter Zellenkeim wohl niemals im vorgerückteren Alter mehr zu einer Geschwulstbildung Veranlassung geben können, indem derselbe doch, da die Regeneration des sich fortwährend abstossenden Epithels von den untersten Schichten aus erfolgt, vielleicht bereits nach dem ersten Lebensjahre eliminirt werden müsste.

Vollends unmöglich ist es aber, dass mitten in einem einschichtigen Epithelbelag, wie er sich in den schlauchförmigen Drüsen des Magens und des Mastdarms vorfindet und dessen Zellen das ganze Leben hindurch ununterbrochen für die Secretbildung aufgebraucht werden, sich abstossen und wieder regeneriren, einzelne Zellen mit embryonalem Character sich etwa bis zum 50. Lebensjahre sollten erhalten können.

Ausserdem muss man noch berücksichtigen, dass die krebsige Wucherung bei einem Carcinom des Magens oder Mastdarms stets von einer grösseren, oft ungeheueren Anzahl einzelner Drüsen aus gleichzeitig erfolgt und dass der primäre Erkrankungsheerd sich durch

fortschreitende Entartung der einzelnen Drüsen in die Peripherie vergrössert.

Sehr lehrreich ist in dieser Hinsicht der zuletzt beschriebene Fall von Carcinoma recti adenomatosum. Bei der Exstirpation der primären Geschwulst, welche ihren Ausgang von den Schleimhautdrüsen genommen hatte, wurde, wie die mikroskopische Untersuchung der benachbarten Schleimhaut zeigte, durchaus im gesunden Gewebe operirt; gleichwohl findet man die recidivirende Geschwulst nicht etwa von einem in den tieferen Schichten des Darms oder in das periproctitische Zellgewebe vorgeschobenem Knoten ausgehen, welchen das Messer bei der Operation nicht erreichte, sondern dieselbe entwickelt sich vielmehr genau wie der primäre Tumor durch eine frische Erkrankung der ursprünglich normalen Drüsen.

Wollte man also für die Entstehung der Carcinome des Magens und des Rectums, wenigstens in den obigen Fällen, embryonale Keime voraussetzen, so müssten dieselben gerade so, wie in dem von mir beschriebenen Falle von secundärer Carcinomentwicklung in einem primären chronischen Magengeschwür, nach Tausenden in der betreffenden Schleimhaut vorhanden sein, da ja jede einzelne erkrankende Drüse die Annahme eines solchen erheischte.

Endlich aber basirt die Hypothese, dass sich speciell die Drüsencarcinome, also auch die des Magens und des Mastdarms, nur aus einem embryonalen Keime entwickeln könnten, auf einer Voraussetzung, welche meines Erachtens mit den Resultaten anatomischer Untersuchungen nicht wohl übereinstimmt.

Cohnheim[1]) sagt nämlich: „Vielmehr können wir auf einen solchen Prozess, wie den flachen Hautkrebs nur da stossen, wo schon physiologischer Weise fortdauernd neue Zellen producirt werden und immer in nahe Berührung mit einem heterogenen Gewebe treten, das heisst den mehrschichtigen Epithelhäuten. Insbesondere gibt es nichts Analoges bei den Drüsen. Denn in den Drüsen geschieht nach dem Abschluss der Wachstumsperiode keine Zellenneubildung als bei der Secretion, also unter Nerveneinfluss, und dafür wird es zweifellos ganz gleichgiltig sein, wie es mit den physiologischen Widerständen im interacinösen Bindegewebe steht. Darum kann es auch keinen Drüsenkrebs geben, der nicht zugleich eine echte Geschwulst ist; u. s. w.“

Nun haben aber bereits meine früheren Untersuchungen über das chronische Magengeschwür und seinen Vernarbungsprozess ergeben, dass speciell den Drüsen der Magenschleimhaut eine ganz exqui-

1) l. c. I. p. 780

site, von der Secretion offenbar unabhängige Proliferationsfähigkeit zukommt und bei den Vorstudien zu dieser Arbeit konnte ich jene atypische Wucherung nicht selten auch für die Drüsenschläuche des Dickdarms bei tuberkulösen Geschwürsprozessen constatiren.

Es scheint daher bereits nach der Thatsache, dass dem Epithel des reifen Drüsengewebes ebenso gut wie den Deckepithelien die Fähigkeit zukommt, in atypischer Weise zu wuchern, an und für sich nicht die absolute Notwendigkeit vorzuliegen, für die Entstehung eines Drüsencarcinoms jedesmal einen embryonalen Keim zu präsumiren.

Durch die oben beschriebenen Fälle aber wird in der Tat der Beweis erbracht, dass diese Notwendigkeit der embryonalen Anlage für die von der Schleimhaut ausgehenden Carcinome des Verdauungskanals nicht besteht, indem in sämmtlichen Fällen die Neubildung aus einer Wucherung der Epithelien der reifen Schleimhautdrüsen deutlich hervorging.

Die Verallgemeinerung der Lehre von der embryonalen Anlage der Geschwülste kann daher, so berechtigt dieselbe für andere Geschwulstformen auch sein mag, auf die Carcinomentwicklung keine ausschliessliche Anwendung finden, vielmehr müssen wir auf Grund des histologischen Verhaltens an der von Thiersch und Waldeyer für die Histogenese des Carcinoms aufgestellten Theorie festhalten und eine embryonale Anlage der Geschwulst wird nur da anzunehmen sein, wo die Neubildung unabhängig von den Drüsen des Standortes sich entwickelte.

Aber auch für die Erforschung der Aetiologie des Carcinoms scheinen die Ergebnisse der histologischen Untersuchung nicht ohne alle Bedeutung zu sein; da jedoch der Zweck der vorliegenden Arbeit wesentlich darauf beruhen soll, den Nachweis zu erbringen, dass sich das Cylinderepithelcarcinom auch durch Wucherung des reifen Drüsengewebes entwickeln kann, so behalte ich mir die in dieser Hinsicht gewonnenen Resultate für eine spätere Arbeit vor, welche sich auf die Untersuchung eines umfangreicheren Materials stützen soll.



